FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1910

THÈSE

N° 480

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

M^lle^ Thérèse-Antoinette BOUTEIL

LICENCIÉE ÈS-SCIENCES

EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

MÉDAILLE DE BRONZE DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE

Née à Perpignan (Pyrénées-Orientales), le 24 mai 1870.

ÉTUDE SUR L'ANAPHYLAXIE

Des Voies d'Introduction

des substances anaphylactisantes

Président : M. CHAUFFARD, *Professeur.*

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1910

36787

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M.	LANDOUZY.
Professeurs	MM.	
Anatomie		NICOLAS.
Physiologie		Ch. RICHET.
Physique médicale		GARIEL.
Chimie organique et Chimie minérale		GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales		ACHARD.
Pathologie médicale		DEJERINE. WIDAL.
Pathologie chirurgicale		LANNELONGUE.
Anatomie pathologique		MARIE (Pierre).
Histologie		PRENANT.
Opérations et appareils		HARTMANN.
Pharmacologie et Matière médicale		POUCHET.
Thérapeutique		GILBERT.
Hygiène		CHANTEMESSE.
Médecine légale		THOINOT.
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie		CHAUFFARD
Pathologie comparée et expérimentale		ROGER.
Clinique médicale		HAYEM. DIEULAFOY. DEBOVE. LANDOUZY.
Clinique des maladies des enfants		HUTINEL.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		GAUCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale		BALLET (Gilbert).
Clinique des maladies nerveuses		RAYMOND.
Clinique chirurgicale		QUENU. RECLUS. SEGOND. DELBET (Pierre).
Clinique ophtalmologique		DE LAPERSONNE.
Clinique des voies urinaires		ALBARRAN.
Clinique d'accouchements		PINARD. BAR. RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique gynécologique		POZZI.
Clinique chirurgicale infantile		KIRMISSON.
Clinique thérapeutique		ROBIN.

Agrégés en exercice

MM.	MM.	MM.	MM.
AUVRAY.	CUNEO.	LAUNOIS.	NOBECOURT.
BALTHAZARD	DEMELIN.	LECENE.	OMBREDANNE.
BEZANÇON.	DESGREZ.	LEGRY.	POTOCKI.
BRANCA.	DUVAL.	LENORMANT.	PROUST.
BRINDEAU.	GOSSET.	LOEPER.	RENON.
BROCA (André).	GOUGET.	MACAIGNE.	RICHAUD.
BRUMPT.	JEANNIN.	MAILLARD.	RIEFFEL.
CARNOT.	JEANSELME.	MARION.	SICARD.
CASTAIGNE.	JOUSSET.	MORESTIN.	ZIMMERN.
CLAUDE.	LABBE (Marcel).	MULON.	
COUVELAIRE.	LANGLOIS.	NICLOUX.	

Le Secrétaire de la Faculté : DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ou improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

Faible témoignage de ma très respectueuse affection,

A MES FRÈRES

A MA SŒUR

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. LE PROFESSEUR KIRMISSON
Membre de l'Académie de médecine
Chirurgien de l'hôpital des Enfants-Malades

M. LE DOCTEUR BRAULT
Médecin de l'hôpital Lariboisière

M. LE PROFESSEUR POIRIER
Membre de l'Académie de médecine
Chirurgien de l'hôpital Lariboisière

(In memoriam)

M. LE DOCTEUR LE GENDRE
Médecin de l'hôpital Lariboisière

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CUNÉO
Chirurgien de l'hôpital Lariboisière

M. LE DOCTEUR LAPOINTE
Chirurgien de l'hôpital Saint-Antoine.
(Externat 1907-1908).

M. LE DOCTEUR TAPRET
Médecin de l'hôpital Lariboisière
(Externat 1907-1908)

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SEBILEAU
Chirurgien des Hôpitaux
Chef du service d'oto-laryngologie de l'hôpital Lariboisière
(Externat 1908-1909).

M. LE DOCTEUR KLIPPEL
Médecin de l'hôpital Tenon
(Externat 1909-1910)

M. LE DOCTEUR PARMENTIER
Médecin de l'hôpital Tenon
(Externat 1910).

M. LE PROFESSEUR PINARD
Membre de l'Académie de médecine

A MES MAITRES DANS LES LABORATOIRES

A M. le Docteur LESNÉ
Médecin des Hôpitaux

En témoignage de très vive reconnaissance pour l'appui et les conseils qu'il n'a cessé de nous accorder

A M. le Docteur L. DREYFUS
Chef du laboratoire de M. le Professeur Reclus

Nous adressons tous nos remerciements.

A MES MAITRES DE LA SORBONNE

M. le Professeur BONNIER
M. le Professeur CHATIN
M. le Professeur DASTRE

M. le Docteur LAPICQUE
Maître de conférences

A MES MAITRES DE L'INSTITUT PASTEUR

M. le Professeur DUCLAUX
(In memoriam)

M. FERNBACH.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur CHAUFFARD

Membre de l'Académie de médecine
Médecin de l'hôpital Cochin
Chevalier de la Légion d'Honneur

Hommage de profonde et respectueuse gratitude

INTRODUCTION

L'anaphylaxie se rapporte à l'état de vulnérabilité spéciale que peut acquérir un organisme pour une deuxième inoculation de certaines substances qui, lors d'une première injection, sont indifférentes pour lui ou peu toxiques ; c'est donc une hypersensibilité d'un organisme (1).

C'est le Professeur Charles Richet qui, en 1902, découvrit l'anaphylaxie en étudiant les propriétés de l'actino-toxine (2). Il rapproche de cette découverte l'hypersensibilité à la tuberculine et certaines intoxications par des aliments d'origine marine. Déjà, en 1898, Charles Richet voit que des chiens, recevant une deuxième injection de sérum d'anguille, supportent mal cette deuxième injection et finissent par dépérir.

Knorr, injectant la toxine tétanique à des cobayes, a dû renoncer à les immuniser par des injections répétées car ils devenaient *quelquefois plus sensibles* au lieu d'acquérir l'immunité.

(1) Armand-Delille, monographie de janvier 1910).
(2) Richet, *Compte-rendus de la Société de Biologie* de 1902.

Mais ces deux derniers auteurs n'avaient jamais pensé qu'il y avait là un phénomène particulier.

Rappelons qu'en 1839 Majendie avait remarqué que des lapins, ayant supporté à deux reprises une injection intra-veineuse, succombaient à une inoculation ultérieure.

Un an après la découverte du Professeur Charles Richet paraissent les recherches d'Arthus publiées à la Société de Biologie, ainsi que les observations de Von Pirquet et Schick que l'on trouve dans le *Wiener klinische Wochenschrift* (1).

Charles Richet observe de la diarrhée et l'amaigrissement, après injection dans le système veineux du chien d'une solution aqueuse d'actino-congestine à 0,05 % (0 gr. 05 par kilo d'animal).

Dix ou douze jours après l'animal reprend de l'appétit. Mais il suffit de lui injecter une dose vingt fois moindre que la dose primitive pour voir apparaître en quelques secondes des phénomènes généraux d'intoxication : vomissements, dyspnée avec abaissement de la pression artérielle; dépression du système nerveux central; paraplégie, insensibilité générale, abolition des réflexes tendineux, torpeur profonde. Il y a donc dans l'organisme formation d'une substance nouvelle la « toxogénine » de Charles Richet, qui, sous l'influence d'une nouvelle dose de poisons, peut devenir toxique.

Arthus montre que le sérum de cheval n'est pas toxique pour le lapin. Mais si, à un intervalle de quelques jours on fait des injections sous-cutanées répétées

(1) Pirquet et Schick, *Wiener klinische Wochenschrift.*

de 5 cc. de sérum, on voit que l'injection provoque un œdème local au point d'inoculation, œdème augmentant de gravité à chaque injection nouvelle. A la 5e ou 6e injection il y a gangrène avec nécrose.

Von Pirquet et Schick ont remarqué que certains poisons demandent une période d'incubation déterminée. A l'occasion d'une 2e injection, la période d'incubation est plus raccourcie et l'effet toxique plus intense. Les auteurs rapprochent de ces phénomènes de réinoculation les phénomènes qui caractérisent la réaction de la tuberculine chez le tuberculeux, de la malléine chez les animaux morveux.

Pirquet a étudié la réaction locale provoquée par l'inoculation superficielle de tuberculine : c'est la cutiréaction.

Il nous reste à rappeler les expériences sur le cobaye de Théobald Smith. Ce physiologiste américain avait observé que des cobayes qui, quelques semaines auparavant, avaient reçu un mélange de toxine diphtérique et d'antitoxine (sérum de cheval), et qui avaient guéri, présentaient des phénomènes graves souvent mortels lorsqu'on leur injectait quelques centimètres cubes de sérum de cheval sous la peau. Ces faits furent confirmés par Otto, Rosenau et Anderson, Frey, etc.

Il est possible que les interventions toxiques créent un état anaphylactique rapide et intense, en agissant sur les cellules ganglionnaires des organes nerveux centraux où se passent les processus qui déterminent les symptômes anaphylactiques.

Nous ne ferons que rappeler les *théories pathogéniques* émises pour expliquer l'anaphylaxie.

Les trois principales sont celles de Charles Richet, de Nicolle et de Besredka. Charles Richet se basant sur des expériences anciennes et sur des expériences plus récentes avec un poison végétal, la crépitine (toxine de Hura crepitans) admet qu'il y a acquisition de l'anaphylaxie par formation d'une *toxogénine*.

Avec une 2e dose de poison, se produit l'*apotoxine*. La toxogénine se trouverait dans le sang circulant.

Pour Nicolle, l'introduction d'un antigène déterminerait la formation d'anticorps coagulants et décoagulants et expliquerait le mécanisme de l'anaphylaxie.

Pour Besredka, l'introduction d'un antigène provoque la formation d'un anticorps spécifique ou sensibilisine.

Biedl et Krauss émettent l'hypothèse que les humeurs de l'organisme anaphylactisé transforment les albumines du sérum en une substance nouvelle vaso-dilatatrice qui agit sur les centres nerveux, abaisse la pression artérielle. Biedl et Krauss notent en même temps la diminution de la coagulabilité du sang.

Pour Charles Richet, l'abaissement de la pression artérielle doit être considéré comme l'effet et non la cause de l'intoxication nerveuse.

Vaughan et Wheeler admettent qu'une 1re injection de blanc d'œuf chez un cobaye provoque la formation d'un ferment sous forme de zymogène. A une 2e injection le zymogène mettrait en liberté par dédoublement de deux molécules d'albumine, un produit toxique qui agirait sur les centres nerveux.

Gay et Southard admettent dans le sérum la présence d'une anaphylactine.

Reste la question de la *spécificité* de l'anaphylaxie.

La spécificité, c'est la réaction anaphylactisante de l'animal uniquement à la substance qui a servi à produire son hypersensibilité.

Cette spécificité, pour beaucoup d'auteurs, est très relative ; pour d'autres (Rosenau et Anderson), elle est réelle.

Biedl et Krauss ont assimilé aux accidents produits par l'intoxication peptonique, les accidents anaphylactiques.

En réalité, l'action de la peptone pour être voisine de l'action générale de l'anaphylaxie, ne lui est pas identifique.

MM. Lesné et Dreyfus ont montré que cette identité n'est qu'apparente, car l'animal de choix pour les expériences avec les albumines étrangères, est le lapin, chez lequel la peptone est sans action.

MM. Lesné et Dreyfus n'ont pas réussi à retrouver l'action protectrice (abaissement de la pression artérielle) du chlorure de baryum chez les animaux anaphylactisés, action qui s'exerce dans l'intoxication par la peptone de Witte.

Charles Richet, dans un article de la *Presse médicale*, rappelle que la peptone de Witte contient une congestine qui a des effets différents de la peptone. Il dit : *a*) que les phénomènes d'anaphylaxie sont spécifiques; *b*) que la peptone produit l'*immunité*, ce qui est le contraire de l'*anaphylaxie* ; *c*) que les effets généraux des peptones ne ressemblent pas à ceux de l'anaphylaxie aiguë ; *d*) que certaines substances sont anaphylactisantes

à la dose de 0 gr. 05 par kilo, dose à laquelle la peptone est inefficace.

M. Armand-Delille, dans sa monographie, dit que la question de la spécificité de l'anaphylaxie se résume en ces 3 questions :

1° Un lapin séro-anaphylactisé réagit-il à l'injection intra-veineuse d'un sérum autre que celui qui a servi à sa préparation. Les phénomènes anaphylactiques ont été positifs, à la suite d'expériences faites dans ce sens ;

2° Un lapin séro-anaphylactisé réagit-il à l'injection intra-veineuse d'un liquide albumineux autre que le sérum.

Les résultats ont été encore positifs ;

3° Un lapin anaphylactisé par une injection de substance autre que le sérum réagit-il à l'injection intra-veineuse du sérum.

Ici encore, l'anaphylaxie a été positive.

CHAPITRE PREMIER

De la variation des accidents anaphylactiques suivant la voie d'introduction de la substance anaphylactisante.

Trois facteurs principaux interviennent qui modifient les phénomènes obtenus par l'anaphylaxie :

1° La substance injectée ;

2° L'animal choisi et sa race ;

3° La voie d'inoculation pour l'injection anaphylactisante et pour l'injection d'épreuve.

Le laps de temps compris entre la 1re inoculation et la 2e a également une influence.

I. — La substance injectée peut être très variable et on peut employer toutes les albumines et les liquides qui en contiennent le lait (Besredka Arthus), le blanc d'œuf (Vaughan et Wheeler), les extraits d'actinies et de moules (Richet), les extraits d'organes (Dœrr Ranzi), les spermatozoïdes, la peptone, les albumines végétales (extrait de lentilles) (Raubitscheck, les albumines bactériennes; les produits de décomposition des albumines ne donnent pas d'anaphylaxie.

Batelli a étudié l'anaphylaxie pour l'extrait de globules de chiens qui inoffensif pour le lapin normal, devient toxique pour le lapin ayant reçu antérieurement une injection intra-péritonéale de globules.

L'anaphylaxie, produite par le *sérum de cheval,* a été l'objet de nombreuses expériences : c'est la « serum anaphylaxie » des auteurs allemands provoquant la « sérum Krankheit » ou maladie du sérum.

Avec le sérum l'expérience type comprend comme toujours deux temps :

1° La sensibilisation ;

2° La réinjection faite au bout d'un certain temps pendant lequel apparaît l'état d'hypersensibilité. Pour la sensibilisation une seule injection de sérum de cheval, ou d'après Théobald Smith une certaine quantité de sérum de cheval anti-toxique et de diphtéro-toxine, suffit.

Frey a montré que l'hypersensibilité se montre avec un mélange d'une quantité de toxine diphtérique submortelle et de sérum de cheval normal. La sensibilisation de Smith et Frey donne de meilleurs résultats, paraît-il, que la seule injection de sérum de cheval pur. Dans le 1er cas les symptômes morbides, résultant de l'injection d'épreuve, sont plus violents et la quantité d'animaux qui en meurent est élevée (50 % pour Otto). Dans le 2e cas, les cobayes montrent simplement une dyspnée caractéristique, mais ils se remettent relativement vite sans mourir.

Si on veut sensibiliser avec du sérum de cheval pur et atteindre un haut degré d'anaphylaxie, Otto recommande d'employer des injections répétées à petites doses. Rose-

nau et Anderson ont obtenu l'hypersensibilité avec 0,001 et 0,004.

On peut pratiquer l'injection sensibilisatrice par plusieurs voies: sous-cutanée, cérébrale, rachidienne, intracardiaque (Rosenau et Anderson), par la voie veineuse et intra-péritonéale.

La question de la sérum anaphylaxie, présente encore une autre signification quand on examine l'emploi pratique du sérum curatif. Il peut arriver qu'un sujet malade de la même ou d'une autre maladie infectieuse, reçoive, après des semaines, des mois ou des années, une 2e injection de sérum de cheval. Est-ce que les symptômes qui vont ainsi réapparaître chez l'homme réinjecté correspondent aux symptômes d'anaphylaxie chez l'animal au point de menacer la vie?

On obtient toujours chez l'homme la « sérum krankheit » ou maladie sérique. Nous examinerons dans un chapitre spécial la question.

Parmi les sérums de cheval, les sérums antidiphtérique, antiméningococcique, antitétanique ont été particulièrement étudiés.

Pour le sérum antitétanique, Behring et Kitasahima reprenant les expériences de Knorr (déjà citées) ont observé que certains cobayes étaient d'une sensibilité croissante aux injections de toxine tétanique.

Le liquide hydatique a été également employé comme substance anaphylactisante et les accidents qu'il produit sont variables suivant la voie d'inoculation première et la voie d'inoculation d'épreuve.

Récemment, le Professeur Chauffard et Vincent (*Presse médicale*, 1910), ont insisté sur la toxicité du liquide

hydatique mise en évidence par l'éosinophylie et la réaction de Weinberg deux signes qui peuvent être tardifs dans leur apparition. Cette toxicité hydatique peut être biologiquement latente et se dévoiler à l'occasion d'une série d'inoculations et tout porteur de kyste hydatique qui présente des réactions toxiques positives est suspect d'être en état anaphylactique.

Déjà, en 1907, le professeur Chauffard et Boidin, dans une communication à la Société médicale des Hôpitaux, avaient émis l'hypothèse que les accidents toxiques ou mortels qui peuvent survenir à la suite de la ponction ou de la fissuration d'un kyste hydatique, relèvent de l'anaphylaxie ; le sujet réagit brutalement à la pénétration dans la cavité péritonéale d'une minime quantité de liquide.

Les auteurs ont fait des expériences chez le lapin et le cobaye pour reproduire expérimentalement l'anaphylaxie hydatique : nous y reviendrons dans un instant. Ils ont utilisé le liquide hydatique humain et celui de mouton. Ils n'ont pas obtenu de résultats nettement positifs.

Récemment les expériences ont été reprises avec un nouveau liquide humain fourni par M. Weinberg. Nous verrons quels sont les résultats.

La tuberculine produit aussi des accidents rapportés pour la plupart des auteurs à l'anaphylaxie.

Pour MM. Lesné et Dreyfus, l'existence d'un anaphylacto diagnostic à la tuberculine n'est pas établie d'une façon certaine (1).

Ils ont essayé la tuberculine par voie sous-cutanée.

(1) Lesné et Dreyfus, *Bull. de la Société de Biologie*, 19 mars 1909.

1° Chez des cobayes ou lapins normaux ;

2° Chez des animaux ayant reçu du sérum, du sang ou du liquide rachidien d'hommes ou d'animaux tuberculeux.

Un 4e lot témoin avait été inoculé avec le sang ou le sérum seuls. La tuberculine employée a été celle de l'Institut Pasteur de Lille : 1 ou 2 milligr. ont été injectés. Voici les résultats :

Cobayes ou lapins normaux + tuberculine = Réaction positive 11 °/₀ ;

Cobayes ou lapins normaux + sérum, sang de tuberculeux = Réaction positive 3 °/₀ ;

Cobayes ou lapins normaux + tuberculine + sérum de tuberculeux = Réaction positive 33 °/₀ ;

Cobayes ou lapins tuberculeux + tuberculine = Réaction positive 100 °/₀.

Les auteurs ont recherché par injection intra-cérébrale de tuberculine quel était le pourcentage de mort :

1° Chez des cobayes normaux ;

2° Chez des cobayes ayant reçu l'injection supposée anaphylactisante ;

3° Chez des cobayes tuberculeux.

Ils ont employé une tuberculine 10 fois plus toxique qui tue le cobaye sain à la dose de 8 milligr. et en ont injecté dans le tissu cérébral, le jour même ou le lendemain 3 à 4 milligr. Voici les résultats :

Cobayes normaux + tuberculine = morts, 5 °/₀ ;

Cobaye + sérum, etc., de tuberculeux + tuberculine = morts, 20 °/₀ ;

Cobayes tuberculeux + tuberculine = morts, 100 °/₀.

II. — Nous avons dit que l'anaphylaxie variait expérimentalement suivant l'animal et la race choisie. L'anaphylaxie expérimentale a été réalisée surtout chez le chien, le lapin (Arthus), le cobaye, le rat. Chez la souris blanche on n'est pas arrivé, en dépit de plusieurs expériences réitérées, à obtenir l'anaphylaxie. Chez le cobaye on rencontre des différences individuelles considérables.

Les différentes races se montrent encore plus remarquables que les différences individuelles.

Vasconcellos, expérimentant à Manguinhos avec une série de cobayes qui avaient été sensibilisés et anaphylactisés par une réinjection intra-cérébrale de sérum de cheval, vit qu'aucun d'eux ne montra nettement de symptômes morbides. Les cobayes avaient fourni à Paris et en Allemagne des résultats tout différents. Ceci ne peut s'expliquer que par une différence de race.

III. — Voyons maintenant les différentes voies d'introduction.

1° *La voie sous-cutanée* a surtout été étudiée par Arthus, qui montrait, en juin 1903, que le sérum de cheval injecté par voie sous-cutanée (ou autre) n'est pas toxique pour le lapin.

En novembre 1903, Arthus faisait une nouvelle communication à la Société de Biologie sur « les lésions cutanées produites par les injections de sérum de cheval chez le lapin anaphylactisé par et pour ce sérum ».

Le lapin reçoit tous les 6 jours, sous la peau, 5 cc. de sérum de cheval. Après la 3e injection il y a résorption, après la 4e il se produit une zone d'infiltration molle se résorbant au 6e jour. Après le 6e jour, l'infiltration œde-

mateuse se transforme en une altération qui donne une masse épaissie. Après le 7e jour une plaque de gangrène se forme.

Voici une autre expérience d'Arthus où la voie sous-cutanée a servi à réinoculer l'animal : un lapin reçoit dans la cavité abdominale à cinq reprises différentes espacées de cinq à six jours, 5 cc. de sérum. A la 6e injection on tond au ras l'animal et on injecte *dans la paroi abdominale* 5 cc. de sérum de cheval.

Après 24 heures, on obtient un œdème dur.

Mais le lapin anaphylactisé pour le sérum ne l'est pas pour le lait et inversement. En mai 1908, Arthus fait une communication sur l'anaphylaxie lactique.

Il injecte *sous la peau* du cobaye, 1 cent. c. de lait, attend 14 jours, puis injecte sous la dure-mère 1/4 de centimètre cube de lait pur ou dilué. Aucun cobaye n'a résisté ; les symptômes d'anaphylaxie sont différents de ceux observés avec du sérum de cheval. Les accidents sont rapides : le cobaye passe de l'état d'excitation à celui de paralysie, très brusquement. Une minute après, il meurt aphyxié.

2° La *voie veineuse* a été employée la première par Charles Richet. Avec elle, on obtient des phénomènes généraux dont nous avons parlé au sujet de l'injection intra-veineuse de l'actino-congestine de Richet. Nous ne reviendrons pas sur les phénomènes que nous avons décrits. Ils s'opposent aux phénomènes locaux d'Arthus obtenus par l'inoculation sous-cutanée.

Après l'actino-congestine, Charles Richet emploie la mytilo-congestine et l'injecte dans les veines d'un chien (veines saphènes). Il obtient des phénomènes anaphy-

lactiques du même ordre que ceux obtenus avec l'actino-congestine. Il produit l'anaphylaxie 1° en faisant un mélange de mytilo-congestine et de sérum injecté toujours par voie veineuse ; 2° en injectant à un chien du sérum provenant d'un chien anaphylactisé (le sérum provenait du sang de l'artère fémorale) ; 3° en mélangeant de la mytilo-congestine avec du sérum anaphylactique qui accroît la toxicité.

Dans tous ces cas, la 2e injection d'épreuve a donné la mort en quelques heures, ou une survie courte.

L'anaphylaxie a duré environ 40 jours.

Ch. Richet et Portier avaient vu que 0,2 par kilo d'animal de cette mytilo-congestine tuait l'animal (par injection intra-veineuse), en 1 ou 2 jours. De petites doses de 0,1, par exemple, ne déterminaient chez le chien normal que des symptômes morbides fugaces ; tandis qu'au contraire ils constataient que des chiens traités par des doses non mortelles après un intervalle de trois semaines, s'ils étaient réinjectés avec une petite dose de cette mytilo-congestine, présentaient de la dyspnée, de la diarrhée, des vomissements et mouraient en quelques heures.

Chez le lapin, les injections intra-veineuses sont faites dans les veines de l'oreille. Arthus a réalisé un des premiers cette expérience.

Le lapin anaphylactisé par 6 ou 8 injections de sérum de cheval reçoit dans la veine de l'oreille 2 cc. de sérum.

Après 1 minute, il secoue la tête pour éternuer, devient anxieux, agité, polypnéique, puis dyspnéique. Il évacue des matières fécales et est couché sur le flanc,

présente de l'exophtalmie, fait 4 ou 5 baillements et meurt.

Les mêmes phénomènes ont été observés par cet auteur chez le cobaye et le rat. L'injection a été réalisée chez le cobaye dans la veine jugulaire.

Dans ce cas, l'animal est couché sur le dos, la jugulaire d'un côté est libérée et oblitérée par deux pinces en haut et en bas. On introduit l'aiguille de la seringue, qui ne doit contenir aucun gaz, dans la lumière centrale et on injecte le liquide par pression modérée.

Le cobaye est sensibilisé. Il présente presque immédiatement après l'injection d'épreuve un tableau caractéristique : l'animal court sans repos, fléchit le dos, l'abdomen se gonfle et est extraordinairement tendu, en sorte que les moindres attouchements sont suivis de vives douleurs. L'animal ferme les yeux. vacille, tombe sur le côté ; la respiration est fréquente, le cœur est faible, à peine perceptible ; la température tombe rapidement. Il y a incontinence d'urine et de matières.

Une partie de ces cobayes anaphylactisés meurt en quelques minutes, la tête raidie et avec des mouvements convulsifs. Les autres se remettent rapidement, ne présentant aucune différence avec les animaux de contrôle. D'après Gay et Southard, on trouve comme lésions anatomiques une congestion de la séreuse de l'estomac et de l'intestin, des hémorragies sous-séreuses au cœur, au poumon, à la rate. Au microscope, il y a dégénérescence graisseuse des organes.

Lorsque c'est du blanc d'œuf qu'on injecte dans la veine de l'oreille d'un lapin, l'animal, après la réinjection, devient ataxique, il fait des mouvements du train pos-

térieur, tombe sur le flanc, les yeux brillants, rejette plusieurs fois sa tête en arrière et meurt après quelques baillements en 25 secondes.

3° *La voie intra-cardiaque* d'abord employée dans un autre but par Morgenroth, est d'une technique difficile. Rosenau et Anderson l'ont employée et ont pu sensibiliser des cobayes en injectant directement du sérum dans le cœur.

4° *La voie péritonéale* a été employée chez le lapin et le cobaye.

Chez le cobaye comme voie d'injection d'épreuve le plus souvent ; chez le lapin comme voie d'injection sensibilisatrice.

Le 5 mars 1910, Briot donnait à la Société de biologie les résultats d'expériences sur des lapins qui reçurent quotidiennement dans la péritoine 3 cc. 5 de sérum de cheval normal.

Au 17e jour, on fait une inoculation sous-cutanée de 3 cent. c. 5 de sérum : le phénomène local d'Arthus se manifeste. Cinq jours après la dernière injection, nouvelle inoculation intra-veineuse de 4 cc. de sérum de cheval. Les lapins meurent en trois minutes avec des phénomènes généraux d'anaphylaxie.

C'est cette voie intra-péritonéale qu'a utilisée le Professeur Chauffard dans ses expériences sur l'anaphylaxie hydatique (1). Voici la technique suivie : on concentre dans le vide le liquide hydatique jusqu'à réduction au 1/10 de son volume primitif ; c'est ce liquide hydatique stérile qui a servi aux expériences. Deux cobayes furent inoculés par voie péritonéale.

(1) *Bulletin de la Société de biologie*, 13 novembre 1909.

Le 1er (300 gr.) reçut 10 cc. de liquide hydatique et mourut 5 jours après l'injection.

Le 2e (240 gr.), reçut 8 cc. et mourut le lendemain.

A l'autopsie, pas d'infection secondaire.

A la dose de 1/2 cc. par voie intra-cérébrale, le liquide détermine un malaise passager de 3/4 d'heure chez le cobaye inoculé.

Le Profr Chauffard emploie la voie intra-péritonéale pour sensibiliser la voie intra-cérébrale, pour explorer.

Le 1er cobaye (790 gr.) reçut 3 cc. 1/2 de liquide.

Le 2e (630 gr.), 2 cc. 1/2.

Treize jours après, les 2 cobayes reçoivent par voie intra-cérébrale 0 cc. 2 de liquide. Après 3 minutes, chez l'un, 2 minutes 1/2 chez l'autre, surviennent des convulsions, des frissons intenses, de la toux. Après 6 minutes, les cobayes sont paraplégiés, insensibles aux excitations. Cet état anaphylactique dure 1 h. 1/2, puis les animaux redeviennent normaux.

2 témoins inoculés en même temps avec la même dose et la même technique, ne présentent aucune réaction.

Le lendemain, le cobaye n° 2, exploré à nouveau par la voie intra-cérébrale, présente une deuxième fois des accidents anaphylactiques, 7 jours après une nouvelle exploration à la dose de 0 cc. 2, chez les 2 cobayes, reste négative.

Le Profr Chauffard en conclut :

1° Que le liquide hydatique est toxique pour le cobaye ;

2° Les doses non toxiques, en injection intra-péritonéale, ont sensibilisé les animaux.

3° *Voie cérébrale.* — Pour cette voie de petites quan-

tités de substance anaphylactisante suffisent (0,25, 0,008). Les symptômes apparaissent très tumultueusement, la mort survient souvent en quelques minutes.

Besredka a utilisé un des premiers la voie sous-durc-mérienne. Cet auteur pour se faire une idée de la toxicité des différents sérums, en fit venir de Russie, Suisse, Amérique, etc. Les doses d'injections variaient de 1/4 à 1/16 de cc.

60 échantillons furent examinés et poussés par injection sous la dure-mère de cobayes. Tous les échantillons tuaient les cobayes en 2 ou 3 minutes et s'ils ne les tuaient pas ils provoquaient des troubles anaphylactiques graves.

Besredka fit dans le cerveau de cobayes des injections de sérum chauffé à 100° non coagulé — il n'obtint rien — le lendemain il fit une injection cérébrale de sérum non chauffé, il se produisit des phénomènes anaphylactiques.

Mori emploie le sérum antidiphtérique par injection intra-cérébrale, il trépane et introduit l'aiguille dans la substance cérébrale. Il observe des phénomènes de *choc* très accentués.

6° *La voie rachidienne* est également une bonne voie d'inoculation par laquelle on peut anaphylactiser les animaux, comme on le verra plus loin dans l'exposé des expériences. Ambrogio Mori a utilisé cette voie. Mais il ne lui donne pas ses préférences parce que, dit-il, il y a des difficultés sérieuses de technique ; on agit presque directement sur la moelle et on peut observer à la suite de l'injection des symptômes de choc ; il y a émission d'urines, l'animal souffre.

7° *La voie rétro-oculaire* a été proposée par Mori pour remplacer les voies rachidienne et cérébrale. La technique en est facile et rapide : une aiguille fortement recourbée pénètre à l'angle externe de l'œil, contourne le globe oculaire, arrive à son pôle postérieur où elle dépose le liquide dans le tissu cellulo-adipeux rétro-orbitaire. Le liquide ne peut refluer en avant à cause de la capsule de Tenon; il est comprimé par le globe oculaire qui fait une saillie temporaire. En employant le bleu de méthylène, Mori a vu que le liquide pénètre jusqu'à la base du crâne en suivant les gaines. Cette absorption se fait par voie sanguine.

Mori avait remarqué que dans le syndrome consécutif aux injections intra-cérébrales, le cobaye meurt avec des phénomènes convulsifs cloniques du côté opposé à l'injection, avec dyspnée, tachycardie, collapsus, mort.

La mort qui suit le choc anaphylactique provoqué par injection rétro-oculaire ne vient jamais subitement ; le cobaye reste sans souffrir quelques minutes ; de plus cette voie porte directement le sérum aux zones nerveuses, en longeant le nerf optique, sans léser le cerveau.

Pour ces raisons Mori préfère la voie rétro-oculaire à la voie cérébrale.

8° *Voie médullaire.* — Armand-Delille a réalisé l'injection dans l'axe gris de la moelle de substances anaphylactisantes ; les résultats obtenus n'ont pas encore été publiés.

9° *Voie conjonctivale.* — Stanculéanu et L. Nita ont fait des injections répétées de sérum de cheval, sous les conjonctives de malades. On vit apparaître des accidents locaux qui furent regardés par les auteurs comme de

l'anaphylaxie locale (rougeur de la conjonctive et œdème) ceci à la 3e injection.

A la 4e injection apparut du chœmosis, de l'œdème de la 1/2 de la face ; une adénite préauriculaire et sous-maxillaire.

Les malades furent vaccinés par la méthode de Besredka.

10° *Voies gastrique et intestinale.* — En 1909, Nobécourt dans une communication à la Société de Biologie a étudié « la mortalité de lapins soumis à des injections de blanc d'œufs de poules, faites dans l'estomac et le rectum ».

Les expériences ont porté sur 46 lapins. Voici les conclusions de l'auteur :

Pour la 1er série les injections quotidiennes ont été bien tolérées par des lapins adultes ; elles l'ont été mal par des jeunes.

Les injections répétées tous les 3 ou 7 jours ont été plus nocives ; elles ont tué la 1/2 des animaux adultes expérimentés. Les lapins jeunes paraissent avoir mieux supporté les injections hebdomadaires.

Les injections répétées tous les 10 jours ont été moins sévères.

La voie gastrique et la voie rectale sont toutes deux nocives : la première plus que la seconde.

Pour la série 2, 3, 4 (où il restait successivement 24, 13 et 4 lapins, les injections ont été faites tous les 7 jours dans le rectum. Alors que dans ces conditions sur 100 lapins adultes, 50 avaient survécu après la série 1, la survie a été de 60 °/₀ après la 2e série ; de 33 °/₀ après la 3e ; de 25 °/₀ après la 4e. Donc augmen-

tation de la sensibilité du lapin pour le blanc d'œuf. A la suite de la 2e série d'injections, la mortalité était surtout grande pour les animaux qui avaient été injectés tous les 7 jours pendant la 1re ; elle était moindre pour certaines autres catégories.

Nobécourt et Paisseau ont signalé des lésions rénales chez les lapins qui ont reçu des injections répétées de blanc d'œufs de poules par voie gastrique ou par voie rectale. Ces lésions sont celles de la cytolise protoplasmique décrite par Castaigne et Rathery ; elle est fugace et facilement réparable.

Rosenau et Anderson ont réussi à anaphylactiser des cobayes au sérum de cheval en leur donnant à manger de la viande de cheval.

Arthus étudie la voie gastro-intestinale chez le lapin.

Par une sonde introduite dans l'estomac ou le rectum ou bien par une injection de 30 cc. de substance anaphylactisante dans l'intestin grêle, il n'a jamais rien obtenu.

Arthus fait deux injections dans l'estomac (après laparotomie) à 7 jours d'intervalle. Puis 17 à 18 jours après il fait une injection d'épreuve intra-veineuse de 4 cc. de sérum : là non plus il n'obtient rien — Besredka a essayé de sensibiliser avec du lait des cobayes par la voie rectale. — Toujours sans le moindre succès.

Six cobayes, après un lavement glycériné, reçoivent une injection rectale de 1, 2, 3 cc. de lait cru. 28 jours plus tard ils sont éprouvés au 1/8e cc. de lait sans résultat.

Les résultats furent identiques pour les cobayes ayant reçu 20 cc. de lait intra-rectal et réinjectés 26 jours après.

D'après Besredka, on peut vacciner des animaux avec du petit lait par le rectum.

(Ce même auteur a essayé d'anaphylactiser des cobayes par voie buccale avec du lait : il n'a jamais rien obtenu).

Pour la majorité des auteurs, la voie digestive ne donne pas de phénomènes anaphylactiques.

Le suc gastrique, la bile, le suc pancréatique et intestinal auraient une action incontestable.

Pribram a montré que si on expérimente après la mort sur des intestins d'animaux ou de cadavres humains, pour étudier leur pénétration par des albumines ou des toxines, on trouve qu'ils présentent une remarquable résistance à la diffusion quand les individus dont ils proviennent sont sains.

Si on expérimente sur des individus morts d'une maladie d'intestin, cette résistance est notablement diminuée. De même, si on expérimente chez des cobayes, lapins, chiens qui ont été soumis à des traumatismes abdominaux, et chez lesquels fut provoquée par une alimentation avec du lait de vache pur, une entérite aiguë. Les intestins de ces animaux et ceux des animaux de contrôle furent après une série de nettoyage remplis avec du sérum. Les différences dans la rapidité de la diffusion étaient énormes.

EXPÉRIENCES (1)

Elles ont porté sur des chiens et des lapins auxquels ont été faites des injections de blanc d'œuf, de congestine, de sérum antitétanique, purs ou mélangés à du foie broyé, à du tissu intestinal, dans le système circulatoire (veines mésentériques, veine Porte, dans l'estomac, l'intestin, le cerveau, le rachis, le tissu hépatique).

I. — Dans le cerveau

Après trépanation la première injection sensibilisatrice a été faite avec un 1/2 cc. de blanc d'œuf. La deuxième injection a été faite 23 jours environ après, par voie veineuse (veine de l'oreille), avec 5 cc. de blanc d'œuf : les expériences ont été faites sur des lapins.

Une seule a été réalisée chez un cobaye : chez cet animal la réinoculation a été faite par voie péritonéale.

Dans tous les cas il y a eu anaphylaxie et mort de l'animal.

Lapin 125. — *1re injection*, le 7 mai 1910. — *2e injection*, le 30 mai 1910.

(1) Ces expériences ont été faites dans le laboratoire de M. le Professeur Reclus, à l'Hôtel Dieu.

Anaphylaxie et mort. L'animal a maigri depuis la première injection. Après la réinjection il devient aussitôt ataxique. Au bout de 25 minutes il fait quelques mouvements du train postérieur. Cherche à se relever, tombe sur le flanc, fait 3 mouvements d'hyperextension de la tête, les yeux brillants. Il fait quelques baillements et meurt au bout de 26 minutes.

Lapin 14. — *1re injection*, 6 avril. — *2e injection*, 29 avril 1910. Anaphylaxie et mort.

Lapin 12. — *1re injection*, 6 avril. — *2e injection*, 29 avril 1910. Anaphylaxie et mort.

Cobaye 162. — *1re injection*, 7 mai. — *2e injection*, 30 mai 1910. Dans le péritoine, 5 cc. de blanc d'œuf.
Anaphylaxie et mort.

II. — **Dans le Rachis**

Les lapins ont reçu à la première injection : les uns 2 cc. de sérum antitétanique, les autres 1 cc. de blanc d'œuf. La deuxième injection a été faite avec du blanc d'œuf (5 cc.) par voie veineuse ou rachidienne.

Il y a toujours eu anaphylaxie et mort sauf pour le lapin 1 qui, injecté 3 fois dans le rachis avec du blanc d'œuf, n'a pas réagi et n'a pas été anaphylactisé.

Lapin 55. — *1re injection*, 29 janvier 1910, 2 cc. de sérum antitétanique dans le rachis. — *2e injection*, 18 février: inoculation veineuse, 5 cc. de blanc d'œuf dans la veine auriculaire.
Anaphylaxie et mort en 10 minutes.

Lapin 40. — *1re injection*, 5 janvier 1910. 2 cc. de sérum antitétanique dans le rachis. — *2e injection*, 31 janvier, dans le rachis 5 cc. de blanc d'œuf.
Anaphylayie, mort dans la journée.

Lapin 1. – *1re injection*, 2 février, 1 cc. de blanc d'œuf dans le rachis. – *2e injection rachidienne*, 18 février, 5 cc. de blanc d'œuf. Ne réagit pas. — *3e injection rachidienne*, 10 mars, 5 cc. de blanc d'œuf.

Anaphylaxie et mort.

Lapin 186. — *1re injection*, 22 février. 1 cc. de blanc d'œuf dans le rachis. – *2e injection rachidienne*, 10 mars. 5 cc. de blanc d'œuf. Ne réagit pas. — *3e injection rachidienne*, 16 avril. 5 cc. de blanc d'œuf.

Ne réagit pas.

Lapin 121. — *1re injection*, 22 février. 1 cc. de blanc d'œuf dans le rachis. — *2e injection*, 10 mars, dans la veine auriculaire, 5 cc. de blanc d'œuf.

Anaphylaxie typique.

Mort en 10 minutes.

Lapin 193. — *1re injection*, 22 février, 1 cc. de blanc d'œuf dans le rachis. — *2e injection*, 10 mars, dans la veine auriculaire, 5 cc. de blanc d'œuf. Pas de résultat. — *3e injection*, 16 avril, 5 cc. de blanc d'œuf dans le rachis.

Anaphylaxie et mort le lendemain.

III. — Voies Digestives

1° — Estomac

Après laparotomie, la première injection a été faite avec une seringue dans l'estomac en se servant de la congestine I ou congestine brune à raison de 0 gr. 05 par kilog d'animal, ou avec 5 cc. de blanc d'œuf.

La deuxième injection a été faite avec la congestine II en solution à 2 p. 1000 jusqu'à réaction, ou avec du blanc d'œuf, toujours par voie veineuse.

Il n'y a jamais eu d'anaphylaxie.

Tambour (chien), 6 kilog. — *1re injection*, 2 avril 1910, 0 gr. 30 de congestine I dans l'estomac. — *2e injection*, 13 mai, avec 0 gr. 12 de congestive II dans la veine saphène.

Pas d'anaphylaxie.

Diane (chienne), 7 kilog. — *1re injection*, 3 mai, 0 gr. 33 de congestine I dans l'estomac. — *2e injection*, 2 juin, avec 0 gr. 21 de congestine II dans la saphène.

Pas d'anaphylaxie.

Lapin 182. — *1re injection*, 6 mai. 5 cc. de blanc d'œuf, dans l'estomac. — *2e injection*, 23 mai, 5 cc. de blanc d'œuf dans la veine de l'oreille.

Pas d'anaphylaxie.

Lapin témoin 159. — *1re injection*, 6 mai, 5 cc. de blanc d'œuf intra-veineux (veine auriculaire). — *2e injection*, 23 mai, 5 cc. de blanc d'œuf intra-veineux (veine auriculaire).

Le lapin a presenté aussitôt les symptômes suivants : titubation, convulsions, baillements. Il meurt en 3 minutes après extension de la tête.

Lapin 8. — *1re injection*, 2 avril, 5 cc. de blanc d'œuf dans l'estomac. — *2e injection*, 19 avril, 5 cc. de blanc d'œuf (toujours par voie veineuse).

Pas d'anaphylaxie.

Lapin 4. — *1re injection*, 2 avril, 5 cc. de blanc d'œuf dans l'estomac. — *2e injection*, 19 avril, 5 cc. de blanc d'œuf dans la veine auriculaire.

Pas d'anaphylaxie.

2°. — La voie intestinale

Laparotomie et injection avec une seringue. Les expériences ont porté sur deux lapins et un chien *Médor*.

Auparavant un lapin témoin 109 a été injecté.

Lapin témoin 109. — *1re injection*, 4 mai, 1 cc. de blanc d'œuf dans la veine auriculaire. — *2e injection*, 21 mai, 4 cc. de blanc d'œuf dans la veine auriculaire.

Mort de l'animal en 12 minutes sans explosion brusque de symptômes. L'animal recherche les endroits obscurs, il a des convulsions dans les pattes postérieures, meurt avec de la titubation et quelques baillements.

Lapin 115. — *1re injection*, 4 mai, 5 cc. de blanc d'œuf dans l'intestin grêle. — *2e injection*, 21 mai, 5 cc. de blanc d'œuf dans la veine de l'oreille.

Pas d'anaphylaxie

Lapin 156. — *1re injection*, 6 mai, 5 cc. de blanc d'œuf dans l'intestin grêle. — *2e injection*, 23 mai, 5 cc. dans la veine auriculaire.

Pas d'anaphylaxie.

Médor (chien), 6 kilog. — *1re injection*, 3 mai, dans le duodénum avec 0 gr. 30 de congestine I. — *2e injection*, 2 juin, avec 0 gr. 12 de congestine II dans la veine saphène.

Pas d'anaphylaxie.

IV. **Veines intestinales.**

Après laparotomie, on découvre le mésentère et on fait les injections par les veines mésentériques. La 1re injection a été faite soit chez le lapin avec 1 cc. par kilogr. d'animal de blanc d'œuf, ou chez le chien avec de la congestine I à raison de 0gr.05 par kilog. d'animal.

La 2e injection a été faite avec 0,015 de congestine II par kilo d'animal.

Le chien Blondino a survécu, le lapin 166 a guéri, mais les autres lapins ont eu des accidents d'anaphylaxie typique suivis de mort en 10 minutes. Le chien Taïaut

auquel on a injecté la 2e fois, moins de 1 milligr. de congestine II par kilog. d'animal a été anaphylactisé et est mort.

Blondino (chien), 12 kilog. — *1re injection*, 16 mars, 0 gr. 05 de de congestine I par kilog. d'animal dans les veines intestinales. — *2e injection*, 8 avril, avec 0 gr. 180, soit 0 gr. 015 par kilo d'animal de congestine II, dans la veine saphène.

L'animal présente des vomissements abondants, de la diarrhée, des selles sanglantes, puis se rétablit au bout de quelques jours.

Lapin 199. — *1re injection*, 24 février, 1 cc. de blanc d'œuf dans les veines intestinales. — *2e injection*, 14 mars, 5 cc. de blanc d'œuf par voie veineuse (veine auriculaire).

Anaphylaxie et mort en 10 minutes.

Lapin 150. — *1re injection*, 2 mars, 1 cc. de blanc d'œuf dans les veines intestinales. — *2e injection*, 19 mars, 5 cc. de blanc d'œuf dans la veine auriculaire.

Anaphylaxie typique et mort en 10 minutes.

Lapin 166. — *1re injection*, 4 mars, 1 cc. de blanc d'œuf dans les veines intestinales. — *2e injection*, 19 mars, congestine II dans la veine auriculaire.

Anaphylaxie typique, mais guérit.

Taïaut (chien), 8 kilog. — *1re injection*, 17 février 1910, avec 0 gr. 40 de congestine I dans les veines intestinales. — *2e injection*, 26 mars, avec 7 milligr. de congestine II (soit moins de 1 milligr. par kilog. d'animal). Toujours par voie veineuse (veine saphène).

Anaphylaxie typique et mort.

V. — Veine Porte

Par cette voie, les lapins ont été anaphylactisés. Pour la première injection ils ont reçu 1 cc. de blanc d'œuf ;

pour la deuxième injection, toujours intra-veineuse (veine de l'oreille), ils ont reçu 5 cc. de blanc d'œuf.

Lapin 85. — *1re injection*, 1er février 1910, avec 1 cc. de blanc d'œuf dans la veine porte. — *2e injection*, 16 février, avec 5 cc de blanc d'œuf dans la veine auriculaire.

Anaphylaxie et mort.

Lapin 37. — *1re injection*, 2 février 1910, avec 1 cc. de blanc d'œuf dans la veine porte. — *2e injection*, 21 février, avec 5 cc. de blanc d'œuf dans la veine auriculaire.

Anaphylaxie typique. Guérit, mais meurt spontanément le 16 avril 1910.

VI. — Tissu Hépatique

Les lapins reçoivent après laparatomie une première injection dans le tissu hépatique ; la deuxième injection est intra-veineuse.

Lapin 95. — *1re injection*, 7 février 1910, avec 1 cc. de blanc d'œuf dans le tissu hépatique. — *2e injection*, 22 février, avec 5 cc de blanc d'œuf intra-veineux (veine auriculaire).

Pas d'anaphylaxie.

Lapin 28. — *1re injection*, 7 février, avec 1 cc. de blanc d'œuf plus du tissu hépatique. — *2e injection*, 22 février, avec 5 cc. de blanc d'œuf dans la veine auriculaire.

Pas d'anaphylaxie.

Tendel (chienne), 7 kilog. — *1re injection*, 22 février 1910, avec 0 gr. 03 de congestine I par kilogr. dans la veine saphène. — *2e injection*, 6 avril, de la congestine II plus du foie broyé, sont injectés dans la saphène. Pas d'anaphylaxie.

(Le foie est exprimé à la presse et le liquide mis en contact avec la congestine II. On met 6 à 8 heures à la glacière. Il faut 2 gr. de congestine II pour 1000 de foie).

Taraux (chien). 7 kilogr. — *1re injection*, 7 février 1910, avec 0 gr. 03 de congestive I par kilog. dans la saphène. — *2e injection*, le 21 mars 1910, avec de la congestine II plus du foie broyé. L'animal réagit. — *3e injection*, 9 avril 1910, extrait de foie plus de la congestine II, avec moins de 0 gr. 07, c'est-à-dire de 0 gr. 01 par kilogr.

Anaphylaxie et mort.

VII. — Tissu Intestinal

Restent des expériences faites avec le *tissu intestinal*.

Turc (chien). 7 kilog. — *1re injection*, 3 avril 1910, avec 0 gr. 03 de congestine par kilogr. dans la veine saphène. — *2e injection*, 15 mai. Le tissu intestinal est broyé et mis à macérer dans du sérum. Cette macération est mélangée à de la congestine II. Ce mélange est injecté dans la veine saphène du chien. Avec moins de 0 gr. 06 on obtient l'anaphylaxie.

CHAPITRE II

L'anaphylaxie en clinique. Variation des accidents suivant la voie d'introduction de la substance anaphylactisante.

Ce chapitre comprendra une série d'observations relatives à des accidents anaphylactiques survenus : 1° à la suite d'injections sous-cutanées de sérum antidiphtérique et anti-tuberculeux.

2° A la suite d'introduction par la voie rachidienne de sérum anti-méningococcique.

3° Enfin nous rapporterons une série d'observations relatives à des accidents anaphylactiques provoqués par l'absorption par voie digestive de substances albuminoïdes telles que le lait, l'ovalbumine et des sérums.

1° Anaphylaxie par voie sous-cutanée.

Les observations sont fort nombreuses, classiques. Nous serons très bref à ce sujet.

Une des observations les plus typiques est celle rapportée par Otto.

Une jeune fille de 10 ans, vigoureuse avait, en 1907, alors qu'elle était atteinte de diphtérie, reçu une injection de sérum sans présenter de réaction. Puis, en 1909, quand son frère et sa sœur furent atteints de diphtérie, elle reçut une nouvelle injection sous-cutanée prophylactique. 5 minutes après se montra au lieu de l'injection un bouton avec de vives démangeaisons. 10 minutes après apparut un exanthème scarlatiniforme de tout le corps. Plus tard la jeune fille eût des vertiges, des battements de cœur et s'évanouit.

Remarquer que dans cette observation, l'anaphylaxie apparaît après une 2e injection, pratiquée 2 ans après la 1re.

Babonneix, dans le *Bulletin médical*, relate un fait typique d'anaphylaxie par le sérum antidiphtérique.

2 injections de sérum antidiphtérique sont faites le 27 et le 29 octobre à un enfant.

Le 9 novembre une nouvelle injection de 20 cc. est faite. Elle fut suivie de phénomènes extrêmement inquiétants : pâleur, abattement, tachycardie presque complète bientôt suivie d'albuminurie massive. Une 4e injection de 10 cc. le 24 novembre provoque une réaction semblable.

M. Lesné, a propos des injections sous-cutanées de sérum antidiphtérique, a remarqué que les accidents anaphylactiques cutanés et généraux augmentent d'intensité et sont plus immédiats à mesure que les injections sont répétées.

Marfan ne croit pas à l'anaphylaxie chez l'homme à la suite d'injections répétées de sérum antidiphtérique. Il donne l'observation d'une petite fille de son service qui ayant reçu à titre préventif une injection de 5 cc. de sérum antidiphtérique, tous les mois, au bout de 24 injections n'avait eu aucun accident.

Peut-être peut-on rapporter à l'anaphylaxie le cas de Rieffel. Il s'agissait d'une malade dont chaque nouvelle injection de sérum antitétanique aggravait l'état. De même un tétanique soigné par Tuffier présentait après chaque injection sous-cutanée de sérum une telle recrudescence des accidents que l'on fut obligé de renoncer à cette méthode.

Voici une observation de MM. Dufour et Détré sur un cas *d'anaphylaxie pulmonaire* (œdème pulmonaire localisé) chez une malade atteinte de tuberculose et traitée par des injections sous-cutanées d'un sérum équin préparé contre la tuberculose et ne contenant pas de tuberculine.

Cette observation est intéressante car jusqu'ici les symptômes d'asphyxie pulmonaire étaient passés inaperçus. Von Pirquet, dans son livre sur « Die Serum Krankheit », dit qu'on trouve assez souvent en même temps que les autres manifestations sériques, des signes de bronchite diffuse ; mais il ajoute que dans ces cas le rapport avec le sérum n'est pas absolument démontré.

Observations sur 2 cas d'Anaphylaxie pulmonaire
(Bulletin Société médicale, février 1910).

Obs. I. — Douze jours après son accouchement, une femme de 34 ans entre dans notre service pour la tuberculose pulmonaire.

Son affection est surtout manifeste au sommet gauche, où il y a de la matité, des râles sous-crépitants.

A droite, au sommet, la respiration est rude, la malade crache vert en petite quantité. Elle n'a pas de fièvre. Nous lui injectons le 4 décembre 1909, 10 centimètres cubes de sérum, le 8 décembre, 10 centimètres cubes, le 12 décembre 10 centimètres cubes.

Le 13 *décembre*, la malade présente une grosse réaction locale sous forme de gonflement et d'érythème au niveau de la piqûre de la fesse.

Le 16, elle reçoit 5 centimètres cubes de sérum. Nouvelle réaction locale accompagnée de douleurs.

Le 20, 10 centimètres cubes de sérum.

Le 21, la malade est prise de quintes de toux violentes et fréquentes, de constriction thoracique et d'une dyspnée inquiétante. Elle expectore un plein crachoir de crachats aérés et spumeux striés de sang. Etat lipothymique. Au niveau de l'injection, large placard érythémateux avec gonflement local douloureux. Toute la moitié supérieure du poumon gauche est envahie par des râles finement bulleux d'œdème pulmonaire.

Le 22, légère amélioration au niveau du poumon, mais apparition sur tout le corps de plaques d'urticaire. L'état général est mauvais, la malade est abattue, la température s'est élevée au-dessus de 38 degrés

Les jours suivants les râles s'atténuent au niveau du poumon œdématié et le 10 janvier l'auscultation est semblable à ce qu'elle était avant les incidents que nous venons de décrire.

Au point de vue curateur nous nous contenterons de fournir l'indication suivante :

Le poids le 3 décembre 1909 était de 42 kil. 500 et le 31 janvier 1910 de 44 kilogr.

La malade refuse d'autres injections bien que nous lui fassions pressentir qu'avec un nouveau sérum mieux traité par la chaleur, pareils accidents ne se reproduiraient plus.

Obs. II. — L'observation II est calquée sur la précédente avec cette différence que les phénomènes ont été atténués.

Il n'est pas douteux qu'il s'agit d'œdème du poumon subordonné à la toxicité du sérum chez un sujet en état d'anaphylaxie par des injections répétées.

Cette question de l'anaphylaxie dans la sérothérapie antituberculeuse a fait l'objet de nombreuses communications.

Guinard, directeur du sanatorium de Bligny, a observé 16 fois des accidents sur 65 malades injectés.

« 15 à 20 minutes, dit-il, après l'injection de sérum de chèvre ou de cheval immunisé contre la tuberculose, ou pendant l'injection, si elle est faite avec lenteur, on voit apparaître des phénomènes d'excitation du système vaso-moteur et des fibres lisses avec troubles de la respiration et du rythme cardiaque.

La toux est saccadée avec des expirations brusques. La face ou le cou rougissent, les conjonctives sont injectées, le cœur est accéléré ; le péristaltisme intestinal est réveillé. Quelques secondes après ces phénomènes, on voit en un point symétrique de la face et du tronc des plaques blanchâtres de vaso-constriction, puis les phénomènes se calment ».

Fernand Arloing et Dumarest ont rapporté des cas se rapprochant des précédents, et qu'ils considèrent comme une manifestation de l'anaphylaxie.

Dans un cas de ces auteurs, le malade fut traité par du sérum de Marmoreck en injections sous-cutanées et en lavements. Au cours des dernières injections, il présenta des accidents analogues à ceux décrits par Guinard.

Dans un 2e cas, les accidents ont apparu chez un malade traité par le sérum d'Arloing.

Le 3e cas se rapporte à des accidents survenus à la suite de lavements de sérum de Marmoreck.

Les 16 malades de Guinard avaient été traités par des injections sous-cutanées de sérum de Maragliano (de chèvre) et de Vallée (de cheval).

Dans 4 cas, les accidents se sont produits chez des malades traités par le sérum de Maragliano d'abord et

de Vallée ensuite, donc avec des sérums d'espèces différentes.

Voici maintenant des faits personnels à M. Rénon :

1° La 1re observation concerne une jeune fille traitée par des injections de sérum de Marmoreck ;

2° Un 2e groupe de faits se rapporte à des tuberculeux traités par des sérums de Lannelongue, Achard et Gaillard ;

3° Un 3e groupe de faits est relatif à l'emploi du sérum de cheval neuf, sérum simplement chauffé.

Observations citées par M. Rénon.

(*Journal des Praticiens*, 3 avril 1909.)

Il s'agit de la fille d'un de nos confrères, âgée actuellement de 16 ans. Cette jeune fille fut prise en 1906 d'une tuberculose fébrile à marche rapide ; l'expectoration contenait des bacilles de Koch. Le père, sur le conseil de plusieurs de nos confrères, résolut de traiter la petite malade par le sérum de M. Marmoreck. A partir du 1er septembre 1906, le sérum fut donné en lavements à la dose de 10 cc. chaque fois et presque chaque jour. Cette première série de lavements fut continuée du 1er septembre 1906 jusqu'au 21 janvier 1907. En 5 mois la jeune fille reçut ainsi 825 cc. de sérum de M. Marmoreck. Sous l'influence de cette médication, une amélioration considérable se manifesta. Le poids de la malade augmenta de 36 kilos à 44 kilos 800 ; tous les signes physiques très intenses disparurent; la température qui était de 39° tomba à la normale. La transformation fut si complète que notre confrère crut devoir publier dans le numéro du 6 avril 1907 du *Progrès Médical* l'observation sous le titre « tuberculose subaiguë guérie par le sérum antituberculeux de M. Marmoreck ».

Que se passa-t-il par la suite ? Après quelques mois d'une véritable résurrection, la maladie recidiva en septembre 1907, à la

suite d'un embarras gastrique, sept mois après la cessation des lavements. On décida de recommencer la médication qui avait donné un si bon résultat. Du mois de septembre 1907 à la fin de janvier 1908 on donna des lavements de 10 cc. de sérum de M. Marmoreck ; quelques injections sous-cutanées de 5 cc. de sérum furent intercalées au cours du traitement. La situation s'améliora comme la première fois. Pour terminer la maladie, on conseilla à notre confrère d'envoyer sa fille au sanatorium de Buzenval sous la direction du Dr Poussard. La cure du sanatorium fut commencée le 1er février 1908. On continua la sérothérapie antituberculeuse ; mais dans cette période, des accidents d'anaphylaxie apparurent et on décida de suspendre la sérothérapie. A la suite de ces accidents, l'état général et l'état local s'aggravent et je fus appelé à Buzenval en juin 1908. Je trouvai une petite malade très intelligente et très intéressante, atteinte d'une tuberculose bilatérale grave, surtout marquée au sommet gauche. La situation me parut très sérieuse : je ne cachai pas mes inquiétudes au père. La jeune fille fut ramenée à Paris en juillet 1908. Notre confrère, ayant foi dans le sérum de M. Marmoreck, désira recommencer la sérothérapie. Le 2 juillet 1908, pour plus de prudence, on fit une injection d'un centimètre cube seulement sous la peau. Très peu de temps après cette injection de 1 cc., la malade commença à se sentir mal à l'aise. On renouvela, le 4 juillet 1908, une injection de 1 cc. Les accidents se montrèrent immédiatement ; ils ressemblaient dans leur évolution à ceux rapportés par MM. Arloing et Dumarest. De suite après l'injection, la malade fut prise de symptômes tellement alarmants que son père craignit de la voir succomber. Elle eut une oppression très vive, une pâleur énorme, une tachycardie des plus angoissante, la température monta rapidement à 39°. En 2 à 3 jours les accidents cédèrent. Mais sous leur influence, l'état de la malade s'aggrave rapidement. Je fus convié à la voir peu de temps après et je la trouvai bien plus mal qu'à Buzenval. Je conseillai le traitement par la médication calcique, par l'huile camphrée. Malgré le séjour à Paris, l'état s'est amélioré, à l'heure actuelle cette jeune fille pèse 43 kilos 400 alors que le 28 juillet elle ne pesait que 41 kilos 500.

2° Voici l'observation de trois tuberculeux pulmonaires ayant des lésions de ramollissement et des bacilles dans les crachats.

Chez l'un d'eux à la sixième injection du 5 cc. faite 14 jours après la cinquième, nous avons observé une réaction locale immédiate avec œdème considérable qui céda en deux jours sans élévation de la température. Chez ce malade, 35 jours après la dernière injection de sérum d'âne, nous avons fait une injection de 10 cc. de sérum de cheval neuf ; nous avons vu se développer un œdème léger immédiat, à la suite de la piqûre.

Chez le second malade, à la sixième piqûre de 5 cc. de sérum d'âne, faite 16 jours après la cinquième, nous avons observé une demi-heure après, un œdème local qui, en deux heures, a atteint tout l'abdomen et le thorax.

Nous avons recherché s'il existait chez ce malade des précipitines ; après six heures d'étuve à 37° nous avons trouvé un précipité léger dans deux tubes. 35 jours après la dernière injection de sérum d'âne, nous avons injecté 10 cc. de sérum de cheval non chauffé ; nous avons noté un œdème léger immédiat, au niveau de la piqûre. Jusqu'ici il ne s'est agi que d'accidents insignifiants.

Chez un troisième malade, il n'en fut pas ainsi. Des accidents locaux, véritablement explosifs, apparurent à la suite d'une des injections.

On fit à ce malade 7 injections de sérum d'âne en deux mois ; à la troisième il eut de simples démangeaisons ; à la quatrième un œdème marqué se développa ; à la cinquième, faite 14 jours après la quatrième, il eut encore un œdème assez intense. A la sixième piqûre faite 5 jours après la cinquième, le malade fut pris d'un œdème immédiat qui en quelques heures occupa tout le côté droit ; à la septième piqûre faite 8 jours après la sixième, nous avons observé d'une façon immédiate un œdème véritablement érysipéloïde qui s'est étendu dans un temps extrêmement court sur tout le tronc, sur la poitrine, aux membres, presque jusqu'à la face, œdème généralisé très douloureux, d'une couleur livide, s'accompagnant d'une température de 38°8 le soir avec vomissements et

état général mauvais. Les accidents cédèrent en 8 jours. Le lendemain nous recherchâmes dans le sérum du malade la présence des précipitines ; après trois heures d'étuves nous observâmes dans nos deux tubes un précipité très abondant. Chez ce malade, 35 jours après cette injection, nous avons fait une injection de 10 cc. de sérum de cheval chauffé; nous avons observé immédiatement après avec des douleurs vives, un œdème localisé a tout le ventre, des vomissements, de la température qui monta à 38°2 le soir. Ces accidents cédèrent en trois jours. Nous avons recherché la présence de précipitine après six heures d'étuve à 37°, nous avons constaté un léger degré de précipitation dans les tubes.

M. Rénon rapporte donc tous ces accidents à l'anaphylaxie et on peut en *rapprocher l'anaphylaxie des tuberculeux vis-à-vis de la tuberculine.*

Pour Küss, la tuberculine non toxique par elle-même le devient dans un organisme tuberculeux. Tout se passe comme si suivant l'hypothèse de Wolff-Eisner il y avait dans le sang circulant des tuberculeux des substances formées sous l'influence de bacille de Kock, qui transformerait la tuberculine non toxique en une endotoxine.

Küss rapporte le cas suivant : chez un tuberculeux, le traitement à la tuberculine a été commencé par une dose de 0 centig. 3.

Le sujet a supporté cette 1re injection sans aucun effet apparent. Tous les 3 jours on a injecté une nouvelle dose un peu plus forte ;

2e injection 0 centig. 40 ;
3e — 0 — 40, élévation thermique ;
4e — 0 — 50 : t° = 38°2.
5e — 0 — 50 : t° = 39 ;
6e — 0 — 50 : t° = 39°8.

Pour Küss, c'est une expérience typique d'anaphylaxie. Cette anaphylaxie vis-à-vis de la tuberculine peut se révéler de trois façons :

1° Par action sur les tissus sains ;

2° Par réaction locale du foyer tuberculeux ;

3° Par réaction générale de l'organisme.

I. On observe sur les tissus sains des accidents semblables à ceux observés au niveau de la piqûre due à l'injection du sérum antidiphtérique. C'est ce que Escherich appelle la « Stich reaction. »

Parfois, cette réaction de piqûre se réveille sous l'influence d'une nouvelle piqûre faite du côté opposé.

II. Action sur le foyer tuberculeux. Par l'auscultation attentive, on trouve de petits signes réactionnels dus à l'hyperémie et à l'infiltration leucocytaire que la tuberculine provoque dans les foyers tuberculeux.

On voit apparaître des hémoptysies et des phénomènes broncho-pneumoniques.

III. L'action sur l'organisme, c'est la réaction thermique de Kock.

§ 2. — Anaphylaxie sérique par voie rachidienne.

Les éruptions sériques, après injections intra-rachidiennes de sérums antiméningococciques, sont fréquentes. La date d'apparition de l'éruption varie du 7e au 6e jour.

Parmi les malades observés par Netter, deux avaient des accidents correspondant aux éruptions consécutives à des injections chez des sujets anaphylactisés.

Un de ces malades avait reçu sous la peau, en 1901 et 1906, des injections de sérum antidiphtérique.

En 1909, injection de sérum anti-méningococcique, l'anaphylaxie s'est traduite par deux éruptions, l'une immédiate (1/2 heure après injection), l'autre accélérée (cinq jours après).

Un 2e malade avait reçu une injection sous-cutanée de sérum antiméningococcique. Après 27 jours, l'enfant reçoit sa 6e injection intra-rachidienne de ce même sérum : 2 jours après apparaît une éruption.

Voici une observation de MM. Menetrier et Mallet (1) où les accidents sont survenus à la suite de deux injections de 10 cc. de sérum de Dopter dans un cas de méningite cérébro-spinale.

Après la 2e injection, la température s'élève à nouveau. Après chaque nouvelle injection, l'enfant a de la fièvre et présente des phénomènes d'excitation temporaire.

Il s'agit d'un enfant atteint de méningite cérébro-spinale, entré le 12 mars 1909 dans le service de M. Menetrier.

Le 13 mars on fait une ponction lombaire et on pratique une première injection de 10 centimètres cubes de sérum de Dopter.

Le 14 mars, les signes de contracture persistent, mais l'état général du malade semble meilleur : il est moins abattu, prend bien le sein, ne vomit plus, a des selles jaunes abondantes : la température est descendue à 38°. Pas de ponction lombaire.

Le 15 mars l'enfant est agité ; il n'a pas dormi la nuit ; les convulsions sont plus fréquentes ; la température reste à 38°2. Nouvelle ponction lombaire suivie d'une deuxième injection de 8 centim.c. de sérum de Dopter.

Le 16 mars, amélioration notable : l'enfant a passé une bonne nuit ; les convulsions s'espacent ; il tète bien, ne vomit pas. La

(1) *Société médicale des hôpitaux*, mai 1909.

fontanelle est moins tendue, la contracture de la nuque, le signe de Kernig persistent. Le soir la température ne dépasse pas la normale. Pas de ponction lombaire.

Le 17 mars, l'amélioration continue, il n'y a pas de fièvre ; pas de ponction.

Le 18 mars après une nuit agitée, la température est remontée à 38°8, les convulsions ont réapparu ; constipation malgré lavement ; pas de vomissements. On fait alors une ponction lombaire et on injecte 8 centimètres cubes de sérum.

Le 19 mars la fièvre encore très intense le matin, baisse progressivement dans la soirée, après l'injection, sans que cependant la température redescende à la normale. Aussi et pour éviter les aggravations qui par deux fois avaient suivi la cessation des injections, continuons-nous de pratiquer, chaque jour, une injection intra-rachidienne de 8 centim. c. de sérum après évacuation d'une égale quantité de liquide céphalo-rachidien.

Les 20 et 21 mars on note encore une exacerbation vespérale, suivie après l'injection de sérum d'une descente progressive.

Le 22 mars la température touche la normale et l'état général devient meilleur.

Cependant la fièvre reparaît encore le 23. Puis le 24 mars l'ascension thermique atteint 39°5. Il en est de même le 25 et le 26. Nous constatons le maximum de 40°3, chiffre qui n'avait pas été atteint depuis le début et pendant la phase la plus grave de la maladie.

Pourtant l'état général est devenu meilleur et les symptômes méningitiques ont en grande partie disparu. L'enfant tète bien, ne vomit pas, a des selles régulières ; le signe de Kernig est beaucoup moins marqué et s'il y a encore un peu de raideur de la nuque et des membres, les convulsions ont cessé depuis le 21.

Et nous remarquons que ces ascensions thermiques se font beaucoup plus tard que les jours précédents et qu'elles semblent suivre l'injection de sérum, commençant environ 3 heures après et atteignant leur maximum 6 heures environ plus tard. La mère nous apprend en outre qu'en même temps se produisent des phénomènes d'excitation temporaire, qui débutent peu de temps après

l'injection. Celle-ci a été faite à peu après régulièrement vers 3 heures de l'après-midi. A 4 heures l'enfant commence à s'agiter dans les bras de sa mère, il veut prendre le sein mais il mord le mamelon sans pouvoir téter ; dans son lit il ne peut dormir, il s'agite en geignant continuellement. Et cet état dure jusqu'au milieu de la nuit; puis fatigué, abattu, l'enfant finit par s'endormir. Le lendemain matin on le trouve calme, prenant bien le sein, ne présentant aucune trace de contracture.

Cet ensemble d'accidents qui diffèrent notablement des phénomènes proprement méningitiques précédemment observés, nous faisant penser à une action toxique du sérum, nous en suspendons l'administration le 27. Cependant la température remonte encore dans la nuit jusqu'à 39°, mais l'agitation a été beaucoup moindre.

Néanmoins et pour plus de certitude, cette ascension thermique, non provoquée par le sérum, laissant un doute dans notre esprit, il est fait encore, le 28, une nouvelle injection intrarachidienne. Cette fois la température remonte à 40° et ses phénomènes d'agitation se montrent aussi intenses que précédemment.

C'était la preuve de l'action perturbatrice du sérum. Aussi et à partir de ce moment, avons-nous cessé définitivement les injections. Cette ascension thermique fut la dernière, la température n'ayant plus dépassé la normale. Et dès lors l'état du petit malade alla s'améliorant rapidement. Outre la ponction lombaire et les injections de sérum antiméningococcique, le traitement a consisté en balnéation chaude répétée toutes les 3 heures.

Le 6 avril, on fait une ponction lombaire purement exploratrice ; on ramène un liquide sanguinolent par piqûre de veine. Le 14, nouvelle ponction : liquide d'apparence normale.

23 avril, l'enfant sort de l'hôpital.

M. Netter cite, dans le *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 1909, le cas de son propre fils qui avait été injecté en 1901 (la 1re fois) pour une diphtérie.

En 1906, on fait à l'enfant une injection préventive de sérum antidiphtérique. 1/2 heure après cette injection, il est pris d'anxiété, assis sur son séant, la face cyanosée,

puis apparition d'une éruption généralisée d'urticaire déterminant une tuméfaction énorme des paupières et de toute la face. Le 5e jour, apparition d'une nouvelle éruption ortiée.

En 1909, M. Netter fait à son jeune fils une injection intra-rachidienne de 30 cc. de sérum de Flexner, le 13, le 14, le 15 mai.

3/4 d'heure après la 1re injection, l'enfant se plaint de malaise.

Après la 3e injection, l'apyrexie dure 3 jours, et puis reprise des douleurs dans le dos, les membres, les articulations. Signe de Kernig, plusieurs poussées d'urticaire et guérison.

Currie, de Glascow, signale des faits semblables.

Flexner cite l'histoire d'un enfant du service de Holt qui reçut à 4 reprises des injections de sérum. Les 3 premières pratiquées à intervalles de 16 à 10 jours ne provoquèrent aucun accident fâcheux. La 4e, après un nouvel intervalle de 16 jours, est suivie. 4 heures après, de convulsions, raideurs, opistothonos, élévation de température.

Finley et White citent des cas analogues.

Peut-être peut-on considérer comme un cas d'anaphylaxie mortelle l'observation publiée par MM. Courtois-Suffit et Dubosc sur un *cas de mort par accident sérique chez un malade atteint de méningite cérébro-spinale à méningocoque et traité par le sérum de Flexner* (*Soc. médicale des Hôpitaux*, 1910).

C'est après la 6e injection que se fait l'élévation de température et qu'il se produit une recrudescence des phénomènes.

Le 7 *juin* 1909, le nommé C..., âgé de 39 ans, entrait à la maison Dubois service du docteur Courtois-Suffit avec le diagnostic de méningite.

De fait, tout dans l'examen du malade ratifiait le diagnostic : début brusque, remontant à une douzaine de jours, par des vomissements s'accompagnant d'une vive céphalée. A l'entrée du malade à l'hôpital, les vomissements avaient cessé, mais la céphalée persistait très intense, il y avait de la raideur de la nuque et du kernig.

Une ponction lombaire pratiquée sur le champ donnait un liquide trouble, légèrement floconneux. A l'examen cytologique après centrifugation, nombreux polynucléaires et méningocoques, les uns extra, les autres intra-cellulaires.

Le traitement suivant fut institué : 1° injections intra-rachidiennes de sérum antiméningococcique (20 centimètres cubes le premier jour) ; 2° bains chauds à 39 degrés Un toutes les trois heures.

La température rectale qui était à 39°5, tombait le lendemain matin (8 juin) à 38°4 pour remonter le soir du même jour à 38°9 après une nouvelle injection de 30 centimètres cubes de sérum. L'examen des urines donnait : albumine, traces ; sucre, 0.

Le 9 *juin*, la température s'abaissait encore à 37°7. Nouvelle injection de 30 centimètres cubes ; le soir légère ascension à 39°.

Le 10 *juin*, au matin, température 37°6. Nouvelle injection de 20 centimètres cubes ; le soir, température 38°7.

Le 11 *juin*, température 37°7. 30 centimètres cubes de sérum. Le liquide céphalo-rachidien s'est peu modifié, il reste trouble. L'examen montre de nombreux polynucléaires et des méningocoques en grand nombre.

Néanmoins le malade se sent amélioré. La contracture de la nuque est beaucoup moins marquée. C... remue spontanément la tête. Kernig est moins accentué. D'ailleurs le soir la température n'atteint plus que 37°4 et le 12 juin elle s'abaisse à 37° degrés. L'amélioration est plus notable que la veille. Nouvelle injection de 30 centimètres cubes.

Le 12 *juin*, au soir, brusque changement de tableau, la température monte d'un coup à 40°5. Le malade est en proie à une gêne respiratoire très marquée, il expire bruyamment à la façon d'une

personne qui vient de faire une marche forcée. Cependant le nombre des mouvements respiratoires n'a pas augmenté. Il semble que le patient cherche à se débarrasser par une expiration prolongée du poids qui lui comprime le thorax.

L'examen pulmonaire ne révèle rien d'anormal. Notons que la contracture de la nuque est plus accentuée que le matin.

Le 13 *juin*, chute brusque de température de 40°5 à 37°6. Nouvelle injection de 30 centimètres cubes de sérum.

A partir de cette date le malade semble marcher vers la guérison. Pendant deux jours la température oscille entre 36°9 et 37°3.

Nous cessons les injections de sérum et continuons les bains.

La céphalée a complètement cédé, la nuque est souple, le kernig disparu.

Le 15 juin, nouvelle alerte, la température est remontée à 38°9.

L'examen complet du malade ne donne rien. Nous ne constatons qu'une légère douleur à l'oreille droite : il n'y a pas d'otite (cette douleur cesse d'ailleurs le lendemain). La gêne respiratoire ne reparaît que par instants, en particulier dans les bains.

Le 16 et le 17, température a peu près normale 37°8 le 17 au soir.

Le 18 juin (cinq jours après la dernière injection de sérum, douze jours après la première injection, apparition d'arthralgies localisées aux petites articulations des pieds, aux deux tibiotarsiennes, aux deux genoux, aux deux poignets), température 37°4. A ce moment les signes cliniques de la méningite s'accentuent encore, la nuque est toujours contracturée, le kernig est des plus nets, la céphalée toujours douloureuse. En présence de la persistance de ces phénomènes de méningite, nous nous croyons autorisés à faire une nouvelle injection de 30 centimètres cubes de sérum, malgré les modifications favorables du liquide céphalo-rachidien (présence de mononucléaires, disparition des méningocoques).

La nuit suivante le malade délirait. Le lendemain matin, température 38°4, la nuque est un peu plus contracturée, le kernig plus marqué.

Le jour suivant, 20 juin, les douleurs articulaires ont entièrement disparu mais la gêne respiratoire revient par instants.

Le soir, même état.

Le 21 juin, brusque ascension de température à 40°4.

Le malade est demi-comateux, ne répondant plus aux questions qu'on lui pose. Il meurt sans autre symptôme.

Autopsie 24 heures après. — Cerveau. La dure-mère adhère au crâne et aux méninges sous-jacentes.

Après ouverture de la dure-mère, méninges absolument saines, sans exsudat ou la plus petite fausse membrane à leur surface.

Nous notons un peu d'œdème cérébral à la partie la plus convexe des deux hémisphères.

Hémisphère droit. Œdème de la face interne et du bord supérieur Noyaux intacts.

Hémisphère gauche. Œdème de la face interne vers le bord supérieur. Noyaux intacts.

Cervelet, 0.

Protubérance et bulbe, 0.

Moëlle. La moëlle est enlevée sur toute sa longueur et les méninges rachidiennes ouvertes. Elles sont aussi indemnes de toute lésion que les méninges cérébrales.

Poumon gauche. Crépitation bonne, léger œdème pulmonaire, le poumon surnage.

Poumon droit. Léger œdème pulmonaire, le poumon surnage.

Cœur. Surcharge graisseuse.

Cœur gauche. Plaques calcaires à l'origine de l'aorte et des coronaires, valvules souples, léger épaississement fibreux de la valvule auriculo-ventriculaire gauche.

Cœur droit. Rien à noter.

Foie gras, volume normal.

Rate. En putréfaction (une rate surnuméraire).

Rein droit. Légèrement décoloré, un peu scléreux, décortication facile.

Rein gauche très congestionné.

« En somme deux choses à noter dans cette autopsie :

« 1° Intégrité absolue des méninges cérébrales et rachidiennes ;

« 2° Lésions pulmonaires peu marquées et ne donnant pas la raison de la gêne respiratoire.

« Comment concevoir l'évolution de la maladie et expliquer la mort d'après les résultats de cette autopsie ?

« Une chose est certaine c'est que ce malade a succombé guéri de sa méningite cérébro-spinale, qui elle-même ne peut faire de doute, étant donnés les résultats des ponctions lombaires.

« L'évolution peut être divisée en deux stades :

« *a)* Un premier stade pendant lequel nous constatons de la céphalée, de la raideur de la nuque et du kernig s'accompagnant d'une température progressivement décroissante.

« Le liquide céphalo-rachidien contient des polynucléaires et de nombreux méningocoques.

« *b)* Un second stade pendant lequel nous constatons une gêne respiratoire marquée, à type spécial, sans lésion pulmonaire pouvant en donner la raison, une reprise de la raideur de la nuque et du kernig et des accidents arthralgiques du côté des membres supérieurs et inférieurs. Pendant ce second stade la température est progressivement ascendante.

« Le liquide céphalo-rachidien s'est considérablement modifié :

« Au point de vue cytologique : la polynucléose du début a fait place à une mononucléose.

« Au point de vue bactériologique, il n'est plus possible de retrouver des méningocoques. Donc la réaction méningée est en voie de régression en dépit de la reprise apparente des symptômes méningés (température, raideur de la nuque, kernig). Entre le premier et le second

stade se place une phase d'accalmie où la courbe oscille entre 36°5 et 37°6 et pendant laquelle les symptômes méningés ont à peu près complètement disparu. Cette période intercalaire s'étend du 11 juin au 15 juin.

« Remarquons cependant qu'entre le 12 (soir) et le 13 juin (matin) se place une brusque ascension de température à 40°5 suivie d'une défervescence à 37°6. Le 12 juin au soir nous notions une contracture plus forte de la nuque et l'apparition de la gêne respiratoire à type spécial qui disparaissait le lendemain pour ne réapparaître qu'au début du second stade au moment où la température remontait.

« A quoi attribuer la mort et comment expliquer les symptômes qui l'ont précédée ?

« La réponse nous semble avoir été donnée par M. Netter, dans sa communication du 28 mai 1909, à la *Société médicale des Hôpitaux* (n° 19, 3 juin 1909). (Voir également la communication de MM. Menetrier et Mallet).

« Il s'agit vraisemblablement d'accidents consécutifs à l'emploi du sérum antiméningococcique. Notre observation ne se différencie de celle qu'il relate que par sa terminaison malheureuse.

« Mêmes symptômes : gêne respiratoire, réascension de température, arthralgies sériques, reprise des accidents méningés. Le tout contrastant avec les résultats de la ponction lombaire qui montre un liquide plus clair où les méningocoques sont absents et dans lequel les polynucléaires ont fait place aux mononucléaires.

« La reprise des accidents méningés nous a fait croire à la nécessité de pratiquer une nouvelle injection de

sérum alors que l'examen du liquide céphalo-rachidien était plutôt favorable.

« Nous avons vu que les accidents sériques (arthralgies) étaient apparus le 12e jour après la 1re injection. Il semble cependant que les signes d'intolérance au sérum se soient manifestés beaucoup plus tôt : le 12e jour (6 jours après la 1re injection) nous notions la gêne respiratoire et la reprise de la contracture de la nuque avec une ascension brusque à 40°5. Nous croyons qu'il s'agissait déjà à ce moment d'accidents sériques parce que le type de la respiration était exactement le même qu'à la période terminale. Peut-être peut-on considérer ce signe comme le premier et qui devra toujours mettre en garde.

« Pourquoi notre malade présentait-il une semblable sensibilité au sérum ? Son histoire antérieure ne nous renseigne nullement à ce sujet et nous tenons à insister sur ce fait que jamais auparavant il n'avait reçu d'injection de sérum de cheval.

« Cette observation nous paraît intéressante pour trois raisons :

« 1° L'absence d'état anaphylactique antérieur aux injections pratiquées par nous;

« 2° La précocité des accidents sériques d'intolérance;

« 3° La gravité de ces accidents ayant entraîné la mort. Il est bien entendu que l'échec de la thérapeutique ne doit pas être attribué absolument au sérum, mais à son application, que l'évolution tout à fait anormale des phénomènes cliniques a rendu malheureuse ».

§ 3. — Anaphylaxie par voie digestive en clinique.

Nous commençons tout d'abord par parler de l'anaphylaxie provoquée par l'absorption par la muqueuse rectale de sérum. Voici une observation personnelle :

Marthe X..., âgée de 19 ans.

Bacillose pulmonaire : à droite des cavernes

A gauche le poumon est infiltré sur toute sa hauteur.

La malade a reçu les derniers jours du mois de mars 1910, tous les deux jours, 10 cc. de sérum de Marmoreck par voie rectale. Le 5e lavement est suivi, le lendemain, d'hémoptysies abondantes qui font suspendre le traitement.

Le 27 avril, la malade reçoit un lavement contenant 0,05 de cacodylate de soude jusqu'au 6 mai.

Le 1er mai, elle a eu, en outre, un lavement de sérum de Marmoreck : aussitôt après, elle se plaint de malaise général, de dyspnée, de céphalée. On arrête les lavements, les accidents disparaissent.

L'anaphylaxie due à l'absorption de substances telles que l'ovalbumine et le lait, est des plus intéressantes.

M. Lesné (1) a publié l'observation suivante sur un cas d'anaphylaxie par l'ovalbumine.

Il s'agit d'une fillette de 8 ans, bien développée, qui a été élevée au sein dans d'excellentes conditions hygiéniques, puis a été alimentée normalement après le sevrage. Elle supporta fort bien un œuf par jour jusqu'à l'âge de 7 ans, cependant, de temps en temps, elle avait de l'urticaire et de l'œdème unilatéral des paupières ou de la face. Il y a un an, sans raison, cette enfant est prise au début du repas de midi du lundi, de douleurs abdominales intenses, elle

(1) *Annales de médecine et chirurgie infantiles,* janvier 1910.

pâlit, quitte la table, se roule à terre et a une diarrhée abondante, puis, les douleurs disparaissent, et elle peut continuer son repas. Les mêmes phénomènes douloureux se reproduisent au même moment le jour suivant. On supprime de l'alimentation, la viande, le vin et en présence de la persistance des accidents, j'incrimine l'œuf pris tous les jours au repas de midi et qui, cependant, était choisi particulièrement frais pour l'enfant. Il s'agissait bien d'un cas d'intolérance pour l'œuf, car les accidents éclataient dès l'ingestion d'une petite quantité de l'aliment, et du jour où il fut supprimé, les douleurs disparurent subitement ; la digestion redevint normale ; les garde-robes perdirent leur fétidité.

Tout se passa fort bien pendant 4 mois, jusqu'en juin dernier, époque où la mère eut l'idée malheureuse de donner à cette enfant un peu d'entremets dans la composition duquel entrait une petite quantité d'œuf. Immédiatement après l'ingestion de la première cuillerée de cet aliment, l'enfant est prise de douleurs abdominales intolérables et de vomissements incoercibles, d'abord alimentaires, puis bilieux.

L'intolérance stomacale est absolue et pendant 48 heures, l'enfant vomit même l'eau glacée prise par cuillerées à café. La langue est rouge et sèche.

Le faciès devient rapidement cholériforme, l'amaigrissement est considérable, la faiblesse extrême ; la température rectale varie entre 36°2 et 36°5 ; les extrémités sont froides et cyanosées, le pouls est à 140 et hypotendu. Les urines sont rares et renferment de l'acétone et une petite quantité d'albumine.

Après une période de diarrhée, la constipation devient opiniâtre ; le foie est hypertrophié, le ventre déprimé en bateau n'est douloureux en aucun point, ce qui, joint au toucher rectal, permet d'éliminer le diagnostic d'appendicite. L'examen des autres appareils ne révèle rien d'anormal. Ces accidents dramatiques sont traités par les enveloppements humides chauds, les injections de sérum artificiel, les lavages d'estomac et d'intestin et la diète absolue.

Après 3 jours d'inquiétude, l'intolérance gastrique cède enfin et l'on peut reprendre l'alimentation avec l'eau, le bouillon de légume, les féculents. Les symptômes généraux s'amendent peu à peu ; la

température redevient normale, les fonctions intestinales reprennent leur cours et en une quinzaine de jours, l'enfant est rétablie. Elle peut aujourd'hui s'alimenter de légumes, de pâtes, de fruits et d'un peu de viande ; mais elle n'a pas repris d'œufs depuis six mois.

Si l'on veut bien faire l'analyse de cette observation résumée, on verra qu'avant le début des grands accidents, cette enfant présentait déjà quelques troubles d'intolérance pour les œufs se manifestant par de l'urticaire, des œdèmes localisés, des troubles digestifs ; puis apparurent les accidents aigus d'abord uniquement douloureux et enfin les symptômes généraux. Il s'agit bien là d'un cas d'anaphylaxie pour les œufs et en effet on y trouve tous les caractères d'une expérience :

Longue durée de l'hypersensibilité (4 mois) ; apparition rapide, explosive, des phénomènes toxiques ;

Dose minime de substance albuminoïde ingérée, provoquant les accidents ;

Abaissement de la pression artérielle au moment des accidents ;

Il n'est pas rare de constater chez le nourrisson une intolérance plus ou moins marquée pour le lait de vache ou même le lait maternel.

Le professeur Hutinel a récemment rattaché ces accidents à l'anaphylaxie.

Il a observé des accidents comparables à des empoisonnements très graves et éclatant à la suite de l'ingestion d'une quantité de lait minime.

Le professeur Hutinel a observé des accidents de ce genre chez des enfants atteints de colites. Chez ces sujets, dit-il, lorsqu'ils avaient été améliorés par un régime sévère, à la suite de l'ingestion d'une ou deux cuillerées à café de lait, les yeux s'excavaient et se bistraient, le faciès était plombé, cyanosé.

Des éruptions érythémateuses ou urticariantes apparaissaient sur le visage, les bras, les jambes, les fesses, le ventre était déprimé en bateau, les selles devenaient glaireuses ou sanglantes.

Le professeur Hutinel signale l'observation d'une fillette de 8 ans qui a eu une entérocolite grave. Un jour sa mère lui donne une cuillerée à café de lait, presque immédiatement elle vomit, les selles devinrent glaireuses.

Une enfant de 11 mois avait des troubles digestifs, avec du lait de vache, fut mise au sein. Elle prospérait quand elle fut quittée par sa nourrice. Immédiatement elle fut prise de vomissements avec diarrhée. Avec une autre nourrice les accidents disparurent.

Obs. de FINKELSTEIN (*Clinique médicale*, 10 avril 1908). Article du Prof[r] HUTINEL : *Monatsch. für Kinderheilk.*, 1905. Vol. IV, p. 10. — Un nourrisson de 10 jours allaité au lait de vache a des troubles dyspeptiques. On lui donne une nourrice, il se rétablit.

Au bout de deux mois on essaie l'allaitement mixte (30 gr. de lait de vache), aussitôt apparaissent des vomissements, de la diarrhée.

Dans un autre cas, les accidents causèrent la mort : 60 gr. de lait de vache après un allaitement au sein de cinq semaines provoqua du collapsus.

9 semaines après, nouvel essai, mêmes phénomènes. A 18 semaines, nouvel essai, accidents graves nécessitant l'huile camphrée.

A 26 semaines, essai, qui se termine par la mort.

Autre observation de Salga (toujours citée par le Prof[r] Hutinel, *Monatsch. für Kinderheilk.*, 1906).

Un nourrisson nourri d'abord au sein est mis à l'allaitement mixte.

Trois semaines après il a de la dyspepsie. On le remet au sein — il semble guéri — mais à 9 heures du matin on lui donne 60 gr.

de lait de vache à midi il a du collapsus. On le tire d'affaire en le remettant au sein.

L'intolérance pour le lait de femme existe aussi. Budin en a cité 1 cas. Bar (*Soc. d'obstétr.*, mai 1903), rapporte le suivant :

Un enfant est mis au sein. Cinq jours après sa mère a des crevasses à un sein ; l'allaitement maternel devenant insuffisant, on donne à l'enfant du lait maternisé. Après chaque tétée, l'enfant devient pâle. Il a des évacuations vert foncé. On lui redonne le sein. Pendant 17 jours il grossit. Le 30e jour il maigrit. Tout à coup devient livide. Après chaque tétée on fait des lavages intestinaux à l'enfant, et lui donne de la pepsine. Rien n'y fait.

On lui donne du lait d'ânesse, il va de mieux en mieux.

On le remet au bout de quelque temps au sein de sa nourrice. Son poids baisse, il pâlit.

Il prospère à nouveau avec le lait d'ânesse.

Obs. du Prof[r] Hutinel. — Un enfant trop nourri au sein et augmentant de 50 gr. par jour rejette un matin sa tétée. On lui redonne le sein et il vomit.

On prend une autre nourrice : l'enfant vomit toujours. La diarrhée s'aggrave. Aucun lait ne réussit, sauf le bouillon de poulet. L'enfant va bien. Au bout de quelque temps on reprend une nourrice. Les mêmes symptômes réapparaissent jusqu'à ce qu'il est mis à la diète hydrique et au lait d'ânesse ; puis on lui donne le lait de femme qu'il supporte.

Le Prof[r] Hutinel et Rivèt attribuent aussi à l'anaphylaxie la mort rapide des nourrissons eczémateux.

On peut encore rapprocher de l'intolérance pour le lait et les œufs, l'intolérance que présentent certains sujets pour les coquillages ou les crustacés, ou les moules. Ces intoxications alimentaires revêtent le tableau

de la maladie de Quincke (Lesné et Dreyfus), caractérisée par un œdème aigu circonscrit.

Froin fait jouer un rôle à l'anaphylaxie dans l'évolution de la pleurérie tuberculeuse.

Certains auteurs vont même jusqu'à la faire intervenir dans l'asthme, la fièvre des foins, l'urticaire (Billard, *Gazette des Hôpitaux*, juin 1910)).

Peut-être faut-il encore faire jouer un rôle à l'anaphylaxie dans les accidents rencontrés, dans l'opothérapie sous-cutanée, car Ranzi a établi que les extraits d'organes constituent d'excellentes substances anaphylactisantes.

CONCLUSION

1° On peut anaphylactiser les chiens et les lapins par la voie sous-cutanée, péritonéale, cérébrale, rachidienne, circulatoire (veines périphériques, veines intestinales, veine-porte) ;

2° Seules la voie stomacale et la partie supérieure de la voie intestinale (intestin grêle, duodénum) ne donnent pas d'anaphylaxie;

3° On peut anaphylactiser un animal en faisant sa 2e injection d'épreuve par la même voie que la 1re, ainsi pour la voie rachidienne on obtient l'anaphylaxie en réinoculant le rachis.

Pour les veines intestinales et la veine-Porte, on fait la 2e injection dans le système veineux de l'animal (veine de l'oreille du lapin, veine saphène du chien) et on obtient une anaphylaxie typique ;

4° En clinique, on observe des accidents parfois très graves provoqués par l'absorption par voie digestive ou rectale de substances anaphylactisantes et survenant le plus ordinairement chez des enfants ayant eu de l'entérite;

5° L'absence d'anaphylaxie expérimentalement par voie digestive ne peut guère s'expliquer par action du

foie, puisque nous avons obtenu l'anaphylaxie par l'injection dans la veine-Porte ou les veines mésentériques. Nous l'avons obtenue aussi en injectant dans le système veineux du foie broyé avec de la congestine.

6° Ce ne sont pas non plus la muqueuse et les tuniques de l'intestin qui forment une barrière aux substances anaphylactisantes. Nous avons vu, en effet, la congestine mise au contact de l'intestin broyé déterminer l'anaphylaxie.

7° Ce sont donc probablement les sucs digestifs (suc gastrique, suc intestinal, etc...), qui rendent inoffensives les substances anaphylactisantes chez les individus normaux.

Vu :
Le Président de la Thèse,
CHAUFFARD.

Vu :
Le Doyen,
LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :
Pr *Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris*,
L. LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

Abderhalden, E. Die Anwendung der « optischen Methode » auf dem Gebiete der Immunitatsforschung. *Med. Klinik*, 1909, p. 1544.

— **und Pincussohn.** Ueber den Gehalt des Kaninchenund Hunde plasmas an peptolytischen Fermenten unter verschied. Bedingungen. *Zeitschr. f. phys. Chemie.* Bd. 61, 1909, p. 200.

— **und Weickhardt, W.** Ueber den Gehalt des Kaninchenserum an peptolytischen Fermenten unter verschied. Bedingungen. *Ibidem*, Bd. 62, 1909, p. 120.

Abelous, J.-E. et **Bardier, E.** L'anaphylaxie pour l'urohypotensine. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, t. 67, 1909, fasc. 27, p. 264.

Achard, Ch. et **Aynaud, M.** Les globulins dans l'anaphylaxie. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, t. 67, 1909, fasc. 25, p. 83.

Albrecht. Immunisssierung gegen Heufieber durch Antitoxin und die beim Gebrauch der lezteren beobachten Falle von Anaphylaxia. *Journ. of. medic Research.* Vol. 19, H. 1, Juli, 1908,

Anderson, J.-F. and Rosenan, M.-J. Further studies upon anaphylaxis. *Journ. of. medic. Research.* Vol. 19, H. I, Juli, 1908, p. 37-66.

Andrejew. Anaphylaxie mit Eiweisz tierischer Linsen *Arbeiten aus der Kaiserl. Gesundheitsamt*, Bd. 30, 1909, Heft 2, p. 450.

Angerer Carl. Ueber Ambozeptorwirkung in Salzlosung verschiedener Konzentration. *Zeitschr. f. Immunitatsforschung*, Bd. 4, p. 243.

Apolant, H. Ueber die Empfindlichkeit von Krebsmausen gegen intra-péritonéale Tumorinjecktionen. *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Bd. 3, p. 108.

Armand Delille. Monographie, 1910.

Arthus, M. La séro-anaphylaxie du lapin. *Compt. Rend. Acad. Scienc.*, t. 148, fasc. 15, p. 1002.

— Sur la séro-anaphylaxie. *Press Méd.*, 1909, N° 35, p. 304-305.

— La séro-anaphylaxie du chien. *Compt. Rend. Acad. Scienc.*, t. 148, 1909, fasc. 15, p. 999.

Ascoli, M. Essai de diagnostic de la fièvre typhoïde au moyen de l'anaphylaxie passive. *Comp. Rend. Soc. Biol.*, t. 65, 1908, p. 611.

Auer, J. and Lewis, P.-A. Acute anaphylactic Death inguinea pigs, its cause and possible prevention. *Journ. of the Americ. Med. Assoc.*, vol. 53, 1909, H. 6, p. 459.

Bail, Oskar und Weil, Ed. Bemerkungen zu der Arbeit von Th. Holibuth ; zur Frage der Bacterienanaphylaxie. *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Bd. 4, p. 249.

Bauer, J. Die passive Uebertragung der Tuberkuloseüberempfindlichkeit. *Münch med Wochenschr.*, 1909, N° 24.

Bail. Uebertragung der Tuberkulinuberempfindlichkeit. *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Orig., p. 479.

Beokers. Die chentemessische Ophtalmoreaktion bei Typhuskranken. *Münch. med. Wochensch.*, 1909, N° 28, p. 1417.

Bergey. Anaphylaxis induced by bacterial proteins. *Journ. of. the Amer. Med. Assoc.*, vol. 51, p. 836.

Besche, (Arent de). Gefahrdrohende Dyspnoe mit Kollaps nach Seruminjektion. *Berlin, klin. Wochenschr.*, 1909, N° 35, p. 1607.

Besredka, A. De l'anaphylaxie lactique. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, t. 64, 1908, p. 888.

— De l'Anaphylaxie. Sixième mémoire de l'Anaphylaxie lactique. *Ann. Inst. Pasteur*, t. 23, 1909, N° 2.

— Du mécanisme de l'Anaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval. *Ibid.*, t. 22, 1908, p. 496.

— De l'Anaphylaxie sérique expérimentale. *Bullet. Inst. Pasteur*, 1908, p. 481.

— De la vaccination antianaphylactique. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, t. 65, 1908, p. 478.

— Des moyens d'empêcher les troubles anaphylactiques. *Ibid.*, t. 66, 1909, N° 3.

— Du moyen d'empêcher la mort subite par injections répétées de sang ou de microbes dans la circulation générale. *Ibid.*, t. 67, 1909, fasc. 27, p. 266.

— De l'Anaphylaxie. *Ann. Instit. Pasteur*, t. 25, 1909, N° 2, p. 166-176.

— De l'Anaphylaxie. Huitième mémoire. Nouvelle étude sur le mécanisme de l'Anaphylaxie. *Ann. Instit. Pasteur*, 1909, N° 10

Bield, A. und Kraus, R. Experimentelle Studien über Anaphylaxie. *Wien. klin. Wochensch.*, 1909, N° 11, p. 363.

— Experimentelle Analyse der Anaphylaxie. *Vortrag Tagung. d. freien Verein. f. Mikrobiol.*, 1909.

— Ueber passive Anaphylaxie (Serumanaphylaxie). *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Bd. 4, p. 115.

— Zur experimentellen Analyse der Anaphylaxie. *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Ref. Bd 1, Heft 8, p. 523.

— Experimentelle Studien über Anaphylaxie. 3 Mitt. Die Serumanaphylaxie beim Meerschweinchen. *Wiener klin. Wochensch.*, 1910, N° 11, p. 385.

Biro E. A typhus. *Allergiarol. Gyogyaszat*, 1909, N° 32.

Bloch und Massini. Studien über Immunitat. und Ueberempfindlichkeit bei Hyphomycetenerkrankrungen. *Zeitschr. f. Hyg.*, Bd. 63, 1909.

Bogomolez, A. Ueber die Lipoidanaphylaxie, 1 Mitt. *Ibidem*, p. 121.

Bonnamour, S. et **Thévenot, L.** Variations de résistance des lapins à l'adrénaline. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, t. 66, 1909, N° 12.

Bornstein, Félix. Ueber Anaphylaxie durch Fütterung gegenüber Fütterung. *Centralbl. f. Bakl.* Abt. I, Bd. 50, H. 3, p. 374.

Braun. Zur Frage der Serumüberempfindlichkeit. *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Orig., Bd. 3, p. 531.

— Zur Frage des Serumüberempfindlichkeit. *Münch. med. Wochenschrift*, 1909, N° 37, p. 1880.

— Zur Frage der Serumüberempfindlichkeit. *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Orig., Bd. 4, H. 5, p. 590.

Bruck, C. Exper. Beitrage zur Actiologie und Pathogenese der Urticaria. *Arch. f. Dermatol. u. Syph.*, Bd. 96, 1909, p. 241.

Bruynoghe, R. Contribution à l'étude de l'Anaphylaxie. *Arch. internat. de Pharm. et de Thér.*, t. 29, 1909, p. 293.

Calmette et **Massol.** *Compt. Rend. Soc. Biol.*, t. 67, 1909.

Campbell Mc. E.-F. Anaphylaxis and immunity. *Med. Record.*, vol. 75, 1909, N° 14, p. 555.

Chauffard, Boidin et **Laroche.** Anaphylaxie hydatique expérimentale. *Compt. Rend. Soc. Biologie, t.* 67, 1909, fasc. 32, p. 499.

Currie, J.-R. Abnormal reactions to horse serum in the serum treatment of cerebrospinal fever. *Journ. of med. Res.*, vol. 8, 1908, N° 4.

Davidson, H. und Friedemann, U. Untersuchungen über das Salzfieber bei normalen und anaphylaktischen Kaninchen (Vorlaufige Mitteilung) *Berlin. klin Wochenschr.*, 1909, N° 24, p. 1120.

— — Untersuchungen über das Salzfieber bei normalen und anaphylaktischen Kaninchen. *Arch. f. Hyg.*, Bd. 71, 1909, keft. 1, p. 9.

Delanoë, M.-P. Du mécanisme de l'anaphylaxie typhique. *Compt. Rend. Soc. Biologie*, 1909, N° 9.

— De quelques particularités de l'anaphylaxie ou hypersensibilité typhique. *Ibid.*, t. 66, 1909, N° 6.
— De l'anaphylaxie ou hypersensibilité typhique. *Ibid.*, N° 5.
— De l'hypersensibilité tuberculeuse. *Journ. de Phys. et de Path. génér.*, t. 11, 1909, N° 3.
— Des différentes propriétés du sérum des cobayes anaphylactisés vis-à-vis du bacille d'Eberth. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, t. 66, 1909, N° 8.
— Quelques observations relatives aux phénomènes anaphylactiques, en particulier à leur non spécificité. *Compt. Rend. Acad. Sciences*, 1909, N° 23.
Ditthorn, Fr. und Schultz, W. Biologische Versuche von Albumen ovi und Seris mit Eisen. *Disch. Arch. f. klin Med.*, Bd. 95, 1908, Heft 1, 2, p. 125-136.
Doerr, R. und Raubitschek, H. Toxin und anaphylactisierende Substanz des Aalserums. *Berlin. klin. Wochenschr.*, 1908, N° 33.
— **und Russ, V.-K.** Studien über Anaphylaxie. II. Die Identität der anaphylactisierenden und der toxischen Substanz artfremder Sera. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, Orig. Bd. 2, p. 100.
— — Studien über Anaphylaxie, III. Der anaphylactische Immunkörper und seine Beziehungen zum Eiweisszantigen. *Ibid.*, Bd. 3, p. 181.
— — Studien über Anaphylaxie, IV. *Ibid.*, p. 706.
— **und Moldovan.** Analyse der Prazipitate mit Helfe der anaphylaktischen Reaktion. *Ibidem*, Bd. 5, Heft. 2.
— — Beitrage zur Lehre der Anaphylaxie. *Ibidem.*
Dœrr. Ueber Anaphylaxie. *Wien. klin Wochenschr.*, 1908.
— Die Anaphylaxie. *Handbuch der Immunitätsf.*, Krauss. Levaditti, 2, Bd.
Dunbar, W.-P. Ueber das serobiologische Verhalten d. Geschlechtozellen. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, Orig., Bd. 4, Heft 6, p. 740.
Dungern, V. Ueber das Wesen der Immunitat. bei carcinom. *Ref. über die Tagung der freien Verein. f. Mikrobiol.*, 1909, *Zeitschr. f. Immunitätsf.* Ref., Bd. 1, Heft 8, p. 519.
— **und Coca.** Ueber Hasensarkome, die in Kaninchen waschsen und über das Wesen der Geschwulstimmunität. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, Bd. 2, p. 391.
— **und Hirschfeld.** Ueber lokale allergetische Reaktionen gegenüber artfremden, artgleichem und individuumgleichem Hodengewebe nach spezifischer Vorbehandlung und bei trachtigen Tieren. *Zeitschr. f. Immunitätsf.* Orig., Bd. 4, Heft 3, p. 257.
Elias. Die Temperatur herabsetzende Wirkung von Gewebspres-

zaften und Lipoiden und ihre Bedentung für die Pfeiffersche Reaktion. *Beitr. zur Carcinomforsch.*, Bd. I, Heft 2.

Etienne, G. Rémy et **Boulanger.** La leucocytose et l'équilibre leucocytaire dans les périodes d'anaphylaxie à la tuberculine. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, t. 67, 1909, N° 28, p. 371.

Fein, S. Studien über Serumanaphylaxie. *Centralbl. f. Bakt.*, Orig., Bd. 51, 1909, Heft 5.

Floyd, C. and Barker, W.-W. General susceptibility in typhoid and colon infections as schown by the ophtalmic test. *Journ. med. Research.*, vol. 20, 1909.

Fonteyne, A. Contribution à l'étude de l'Anaphylaxie, Moyens de la combattre. *Centralbl. f. Bakt*, etc..., Orig., Bd. 53, Heft 4, p. 398.

Francioni, C. Perdita dell' immunità passiva antidifterica in seguito alla malatia da siero. *La Rif. Med.*, vol. 25, 1909, p. 1016.

Friedberger, E. Kritik der Theorien über Anaphylaxie. *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Orig., Bd. 2, p. 208.

— Nachtrag zu meiner Arbeit : Kritik der Theorien über Anaphylaxie. *Ibidem*, p. 644.

— Weitere Mitteilung über Anaphylaxie, III. *Zeitschr. f. Immunitasf.*, Bd. 3, p. 692.

— Weitere Untersuchungen über Eiweiszanaphylaxie, IV. *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Bd. 4, p. 636.

— **und Hartoch, O.** Ueber das Verhalten des Komplementes bei der aktiven und passiven Anaphylaxie. *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Orig., Bd. 3, p. 581.

— — Der Einflusz intravenoser Salinjektionen auf die aktive und passive Anaphylaxie beim Meerschweinchen. *Berlin. klin. Wochenschr.*, 1909, Heft 36, p. 1647.

— **und Burckardt, J.-L.** Weitere Untersuchungen über Eiweisznaphylaxie. *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Bd. 4, p. 690.

Freund, H. Das biologische Verhalten jedierter Eiweiszkorper. *Zeitschr.*, Bd. 20, 1909, p. 503.

Friedemann, U. Weitere Untersuchungen über das Mecanismus der Anaphylaxie. *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Orig., Bd. 2, p. 591.

— Ueber die Kriterien des Anaphylaktischen Zustandes. *Ibidem*, Bd. 3, p. 726.

Frey, Walter. Studien über Serumüberempfindlichkeit, im besonderen ras Theobald Smithsche Phanomen. *Arbeit. aus d. Inst. z. Erforsch. d. Infektionskrankh.* in Bern, Bd. 1.

Gay, F.-P. and Adler, H.-M. On the chemical separation of the sensitizing fraction (anaphylactin) from horse serum. *Journ. med. Research.*, vol. 13, p. 433.

— **and Southardt, E.** *Further studies on anaphylaxis*, I, vol. 18, p. 407. On recurrent anaphylaxis and repeated intoxication in guinea pigs by means of horse serum, vol. 19, p. 1.

— — **and Fritz Gerald, J.-E.** Neurophysiological effects of anaphylactic intoxication. *Journ. of med. Res.*, vol. 21, 1909, p. 21.

Gewin, J. Chlorcalcium gegen Serumkrankheit. *Münch. med. Wochenschr.*, 1908, p. 2670.

— Chloretum calcium der egen serunziekte. *Nelandsch Tydschrift voor Geneeskunde*, 1908.

Gozony, L. und Wiesinger, F. Vizsgaldtok az eklampsia puerperalis pathogenesisere vonatkozblag. *Orvosi helilap.* Bd. 53, p. 418.

Grunbaum, A.-S. Supersensitation to Alien Serum. *Journ. of Hyg.*, vol. 8, N° 1, janv. 1908.

Hartoch, O. Beitrag zur Lehre von der Anaphylaxie. *St-Péterb. med. Wochenschr.*, 1909, N° 49.

Heilner, E. Ueber die Wirkung groszer Mengen artfremden Blutsefums in Tierkorper nach Zufurh per os und subkutan. *Zeitschr. f. Biol.*, Bd. 50, p. 26.

— Ueber die Wirkung künstlich erzeugter physicalischer (osmotischer) Vorgange im Tierkoper auf dem Gesamtusatz mit Berücksichtigung der Frage von der « Ueberempfindlichkeit. » *Zeitschr. f. Biol.*, Bd. 50, 1908, p. 416.

Helmholtz Henry, F. Ueber passive Uebertragung der Tuberkulinempfindlichkeit beim Meerschweinchen. *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Orig., Bd. 3, p. 371.

Holobut, Th. Ueber Bakterienanaphylaxie. *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Orig., Bd. 4, p. 252.

— Zur Frage der Bakterianaphylaxie. *Zeitschr. f. Immunitatsf.* Orig., Bd. 3, p. 639.

Joseph, K. Zur Theorie der Tuberkulinüberempfindlichkeit. *Zeitschr. für Immunitatsf.*, Orig., Bd. 4, H. 5, p. 575.

Keysselitz und Mayer, M. Ueber Empfindlichkeitsprüfungen bei Variolkonvaleszenten. *Archiv f. Trophenhyg.*, 1908, p. 775.

Kraus, R. Ueber die Giftigkeit der Serumhamolysine und über die Kriterien des anaphylaktischen Zustandes. *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Orig., Bd. 3, p. 133.

— **und Dœrr, R.** Ueber Bakterienanaphylaxie. *Wien klin. Wochenschr.*, 1908, N° 28, p. 1008-1011.

— — **und Sohma.** Ueber Anaphylaxie, hervogerufen durch organextrakte (Linsen). *Wien. klin. Wochenschr.*, 1908, N° 30, p. 1084-1085.

— **und Novotny, J.** Zur Theorie Friedbergers über Anaphylaxie. *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Orig., Bd. 3, p. 683.

— **und Volk, R.** Zur Frage der Serumanaphylaxie. *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Orig., Bd. 1, p. 731.
— — Weitere Beitrage der Serumanaphylaxie. *Ibidem*, Bd. 3, p. 299.
— — Ueber eine besondere Wirkung der Extrakte tuberkuloser organe des Meerschweinchens. *Wien. klin. Wochenschr.*, 1910, N° 8, p. 289.
— **und v. Stenitzer.** Ueber anaphylaktische Erscheinungen bei Immunisierung mit Giften der Typhus und Paratyphusbaciller. *Wien. klin. Wochenschr.*, 1907.
— **und Amiradzibi, S.** Ueber Bakterienanaphylaxie, III. *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Bd. 4, H. 5, p. 607.
Lassablière. Etude expérimentale sur l'ostéo-congestine, substance extraite des huîtres. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, t. 62, 1907.
Leach Mary. On the chemistry on anaphylaxis. *Journ. of chemistry*, vol. 5, 1908, p. 253.
Lefmann, G. Zur Kenntnis der Giftsubstanzen des artfremden Blutes. *Beitr. z. Chem. Physiol. und Pathol.*, Bd. 11, 1908, p. 255.
Lesne, E. et **Dreyfus, L.** Sur la spécificité de l'Anaphylaxie chez le lapin. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 1909, N° 10.
— — Anaphylaxie et incoagulabilité du sang chez le lapin. *Ibid.*, t. 67, 1909, fasc. 30, p. 440.
Levaditi. Ueber Anaphylaxie. *Weichardts Jahresbericht über das Jahr*, 1907, p. 8.
— et **Raychman.** Sur l'absoption des protéines anaphylactisantes du sérum par les éléments cellulaires. *Compt. rend. Soc. Biol.*, t. 67, 1909, fasc. 23, p. 1078.
Lewis, Paul-A. Further observations on anaphylaxis to horse serum. *Journ. of exp. med.*, vol. 10, H. 5, p. 608.
— The induced susceptibility of the guinea pig to the toxic action of the blood serum of the horse. *Ibid.*, vol. 10, 1908, H. 1.
Livierato, S.-J. I. batteri tifo e tifosimile e le infezioni da essi prodotte considerati del lato della anafilassia passiva. *Annal. dell Inst.* Maragliano, vol. 3, 1909, p. 261.
Lœwi, O. und Meyer, H. Ueber Tetanusgiftempfindlichkeit und Ueberempfindlichkeit. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.*, Suppl. Bd., *Festschr. f. Schmiedereg*, 1908, p. 355.
Lothes. Zur Pathogenese und Diagnose der Rotkrankheit. *Berlin. tierarztl. Wochenschr.*, 1909, N° 33.
Lucas, W.-P. and Gay, F.-P. Localised anaphylactic intoxication in children following the repeated injection of an itoxin. *Journ. of med. Research*, 20 march 1909, p. 251.

Mac Farland. Laszt sich durch autolysierte Organe bei der gleichen species Anaphylaxie erzeugen ? *Arch. f. Hyg.*, Bd. 71, 1909, H. 1, p. 1.

Marie et **Tiffenau.** Note sur la sensibilité des mammifères à la tuberculine. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, t. 64, 1908, p. 501.

Matwejeff, W. Ueber das Mallein. Veterinary. *Wratch*, 1909, N°s 38, 39.

Michaëlis, Leonor. Zur Frage nachden Zusammenhang zwischen toxischer sensibilisierender und prazipitonogener Substanz bei der Anaphylaxie. *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Orig. Bd. 2, p. 29. Die Präzipitine. *Oppenheimers Handbuch d. Biochem.* Iena (G. Fischer), 1909.

— **und Rona,** —. Untersuchungen über der parenteralen Eiweiszstoffwechsel, I. *Pflugers Arch. f. Phys.*, 1909, Bd. 121, p. 163.

— — II, *Ibidem*, Bd. 123, p. 406.

— — III, *Ibidem*, Bd. 124, p. 578.

Mori, A. Anafilassi e vaccinazione della cavia verso il siera antidifterico. *Biochem. e Thérap. Sperimentale*, vol. 1, N° 1.

Moro. Klinische Ueberempfindlichkeit. I. Mitt. Tuberkulinreaktion u. Nervensystem. *Münch. med. Wochenschr.*, 1908, N° 39, p. 2025-2028.

— **und Stheeman.** Klinische Ueberempfindlichkeit. II, OErtliche Hautreaktionen auf Atoxyl. *Ibidem*, 1909, N° 28, p. 1414.

Netter, A. Efficacité du chlorure de calcium comme moyen préventif des éruptions après injection sous-cutanée de sérum. Effets moins satisfaisants dans les injections intra-arachnoïdiennes. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, t. 67, 1909, N° 26.

— et **Debré.** Les éruptions sériques après injections infra-rachidiennes de sérum antiméningococcique. *Ibid.*, t. 66, 1909, N° 21, p. 976.

— — Eruptions sériques après injections intra-rachidiennes. Constatation du sérum de cheval dans le sang après les injections dans le canal rachidien. *Ibid.*, t. 67, 1909, fasc. 25, p. 100.

Neufeld und Haendel. Ueber Herstellung und Prüfung von A ntipneumokokkerserum und die Aussichten einer spezifischen Behandlung der Pneumonie. *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Bd. 3, p. 159.

Nicolle et **Pozerszki** Les antic. des tox. solub. *Ann. Pasteur*, 1908.

Nicolle et **Abt.** Les anticorps des album. et des cellules. *Ibid.*

Nobécourt, P. Mortalité des lapins à des injections de blanc d'œuf de poule, faites dans l'estomac ou le rectum, à des intervalles variables. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, t. 66, 1909, N° 18.

— et **Paisseau.** Lésions rénales chez les lapins qui ont reçu des injections répétées de blanc d'œuf de poule, par la voie gastrique ou par la voie rectale. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, t. 67, 1909, N° 27.

Novotny, J. Ist die Temperatursteigeirung als Kriterium bei der passiven Uebertragung der Tuberkuloseempfindlichkeit anzu sehn ? *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Orig., Bd. 3, p. 679.

— Erwiderung. *Ibidem*, Bd. 4, p. 256.

— **und Schick.** Versuche über homologe, heterologe und passive Anaphylaxie. *Ibidem*, Bd. 3, p. 671.

Ohlmacher, A.-P. The reaction of the hypersusceptibility as produced by bacterial inoculations. *Journ. med. Res.*, vol. 19, p. 113.

Ordreewsky. Zur Frage der Malleinisation im allgemeinen und der Ophtalmoreaktion im besonderen. *Westnik Obschestwennoy Weterinarii*, 1909, N^{os} 3 et 4.

Orsini, E. Aktive Anaphylaxie durch Bakterienpraparate. *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Orig., Bd. 5, 1910, Heft. 1, p. 104.

Otto, R. Ueber Anaphylaxie und Serumkrankheit, im besonderen über experimentelle Serumüberempfindlichkeit. *Kolle-Wassermans Handbuch.* Erg. Bd. 2, 1908, Heft. 2.

— Die gefahr der Reinjektion von Heilserum. *Therapie d. Gegemwart*, 1908, Heft I, p. 498.

Pappenheim. Kritische Analyse der Ueberempfindlichkeit. *Fol. serologica*, 1908, p. 414.

Pfeiffer, H. Bemerkungen zun Artikel von J. Novotny : Ist die Temperatursteigerung als Kriterium bei der passivem Uebertragung der Tuberkuloseüberempfindlichkeit anzusehen. *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Orig., Bd. 4, p. 254.

— Ueber das vorschiedene Verhalten der Körpertemperatur nach Injecktion und nach Reinjektion von artfremdem Serum. *Wien. klin. Wochenschr.*, 1909, N° 1.

— Versuchstechnische Bemerkungen zum Nachweis des anaphylactischen Temperatursturzes. *Ibid.*, 1909, N° 36.

— Bemerkungen zu Ranzis Artikel. Zur Frage des Nachweises eines spezifischen anaphylaktischen Reaktionkorpers im Blute von Tumorkranken. *Ibid.*, 1909, N° 40, p. 1375.

— Zur Frage der Nachweises eines anaphylaktischen Reaktionskorper im Blute von Tumorkranken. *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Orig., Bd. 4, 1909, Heft 6, p. 455.

— *Verhandl. d. 81. Versamml. deutsch. Naturf. u. Aerzte*, Salzburg, 1909.

— Ueber den anaphylaktischen Temperatursturz und seine prak-

tische Bedeutung. *Sitz-Ber. d. Wiss.* Wien, III abt., Bd. 118, 1909.

— **und Mitta.** Studien über Eiweiszanaphylaxie. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, Orig., Bd. 4, 1909, H. 6, p. 410.

— **und Finsterer.** Ueber den Nachweis eines gegen das eigene Carcinom gerichteten anaphylaktischen Antikorpers im Serum von Krebskranken, nebst vorlaufigen Bemerkungen zu diesem Befund. *Wien. klin. Wochenschr.*, 1909, N° 28.

Pick, E.-P. und Yamanouchi. Ueber Anaphylaxie. Bemerkungen zu dem Aufsatze des Herrn Michaelis. *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Orig., Bd. 2, Heft 5.

— — Chemische und experimentelle Beitrage zum Studium der anaphylaxie. *Ibidem*, Bd. 1, p. 676.

— — Studien über Anaphylaxie. *Wien. klin. Wochenschr.*, 1908, N° 44, p. 1513.

Pirquet, C.-V. *Allergie.* Jul. Springer, Berlin.

Pautrier, L.-M. et **Lutembacher.** Subcuti reaction positive obtenue chez deux sporotrichosiques par l'injection sous-cutanée de cultures jeunes de sporotrichose, broyées, diluées dans du sérum, et stérilisées. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 1909, N° 24.

Pozerski. Anaphylaxie du cobaye pour la papaïne. Ibidem, t. 64, 1908, p. 631.

Quarelli. Tentative di anafilassia passiva per la diagnosi della tuberculosi. *Giorn. della R. Acad. di med di Torino*, 1909, N°s 6-8, p. 170.

Ranzi, Egon. Ueber Anaphylaxie durch Organ-und Tumor-extrakte. *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Orig., Bd. 2, p. 12.

— Zur Frage des Nachweises eines spezifischen anaphylaktischen Reaktionskorpers im Blute von Tumorkranken. *Wien klin. Wochenschr.*, 1909, N° 40, p. 1372.

Raubitscheck. Zur Kenntnis der Immunphytalbumine. *Wien. klin. Wochenschr.*, 1909, N° 50.

Remlinger, P. Absence d'anaphylaxié à la suite d'injections sous-cutanées de substance nerveuse. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, t. 64, 1908, p. 664.

Richet, Ch. De l'Anaphylaxie dans l'intoxication par la cocaïne. *Archives intern. de Pharmacodynam. et de Thérap.*, t. 18, 1908.

— De la réaction anaphylactique in vitro. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 1909, N° 22, p. 1005.

— L'Anaphylaxie crée un poison nouveau chez l'animal sensibilisé. *Ibid.*, t. 68, 1909, N° 18.

— De la substance anaphylactisante ou toxogénine. *Ibid.*, t. 64, 1908, p. 846.

— Note sur l'Anaphylaxie. Des propriétés différentes dissociables par la chaleur d'une substance. *Ibid.*, t. 65, 1908, p. 404.
— De l'Anaphylaxie et des toxogénines. *Ann. Inst. Pasteur*, t. 22, p. 405.
— Etudes sur la crépitine. *Ann. Inst. Pasteur*, 1909, N° 10.
— Rôle du système nerveux dans les phénomènes de l'Anaphylaxie aiguë. *La Pres. méd.*, 1909, N° 28, p. 249.
Romer, P. Spezifische Ueberempfindlichkeit und Tuberkuloseimmunitat. Uebersicht uber die Theorien der Ueberempfindlichkeit. *Beitr. z. Klin. d. Tuberkul.*, 1908, p. 79.
— Zur spezifischen Therapie des begumenden Alterstars. *Dische med. Wochenschr.*, 1909, N° 33.
Rosenau, J.-M. and Anderson. Further studies upon anaphylaxis. *Hyg. Lab. V. S. Publ. Health and Med Hosp. Serv. Bull.* N° 45, 1908.
— — A review of anaphylaxis with especial reference to immunity. *Journ. of. Infect. Diseases*, vol. 5, p. 85.
Salus Gottlieb. Versuche über Serumfestigkeit und Anaphylaxie *Med. klin.*, 1909, N° 14.
— Zum Anaphylaxieproblem. *Wien. klin. Wochenschr.*, 1909, N 48, p. 1667.
— Ueber Anaphylaxie. *Fortschr. d. Med.*, Bd. 27, 1909, N° 14, p. 540.
Scheidemantel. Ueber Serumbehandlung und ihre Gefahren. *Münch. Med. Wochenschr.*, 1909, N° 43, p. 2210.
Schippers. Ervaringen over Serumzietke. *Nederl. Tydschr. v. Geneesk.*, 1909.
Schonherr. Eim Fall von Zootrophotoximus. *Fortschr. d. Med.*, 1910, N° 3, p. 70.
Scott, W.-M. On anaphylaxis an the behaviour of complement. *Journ. of. Path. and Bact.*, vol. 14, 1909, p. 147.
Sellei, J. Psoriasis betegeken esxlelf anaphylaxia. *Orvosi hetilap.* 1909, p. 627.
—Ueberempfindigkeit bei Psoriasis vulgaris. *Wien. klin. Wochenschr.* 1909, N° 34.
Simon. Ueber Tuberkulinanaphylaxie. *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Orig., Bd. 4, p. 547.
Slatineanu et **Damelopolu.** Sensibilisation à l'inf. tubercul. par une injection de tuberculine. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, t. 64, 1908, p. 418.
Sleeswyk, J.-G. Untersuchungen über Serumhypersensibilitat. *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Bd. 2, p. 133.
— Bemerkung zu der Arbeit von O Thomsen in Bd. 1, Heft, 6. *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Orig., Bd. 2, p. 132.

Stanculeanu, G. et **Nita.** Anaphylaxie locale par le sérum et anti-anaphylaxie en ophtalmologie. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, t. 67, 1909, fasc. 23, p. 1112.

Studzinski. Giftige Eigenschaften des Blutes. *Centralbl. f. Phys.*, N° 22.

Thomsen Oluf. Ueber die Spezificität der Serumanaphylaxie und die Moglichkeit ihrer Anwendung in der medicoforensischen Praxis zur Differenzierung von Menschen und Tierblut (in Blutflecken, etc...). *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Orig., Bd. 1, p. 741.

— Allergie (veränderte Reaktionsart). Anaphylaxie (Hypersensibilitat). *Ugeskr. f. Laeger*, 1909, 101, H. 1.

— Untersuchungen über die Blutanaphylaxie und die Moglichkeit ihrer Anwendung in der Gerichtsmedizin. *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Orig., Bd. 3, p. 539.

Thompson, R.-L. und Marchildon, J.-W. Ueber Anaphylaxie beim Kaninchen, unter besonder Berücksichtigung des Arthusschen Phanomen. *Centralbl. f. Bakt.*, etr., Abt. I, Orig., Bd. 48, 1908, H. 4, p. 484.

Titze, C. Die Anaphylaxie und ihre praktische Verwertbarkeit. *Zeitschr. f. Fleisch u. Mitchhyg.*, Bd. 20, 1909, H. 1, p. 14-16.

Trommsdorff. Zur biologischen Eiweiszdifferenzierung. *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Ref., Bd. 1, H. 8, p. 535.

— Ueber biologische Eiweiszdifferenzierung bei Ratten und Mäusen. Arbeit aus d. Kais. Gesundheitstamt, Bd. 32, 1909, H. 2.

Tsuru, J. Ueber Kromplementabnahme bei den verschied. Formen der Anaphylaxie (Serum —, Bakterien —, Pflanzen-Anaphylaxie) und über Einflusz norm. Serums auf dem Komplementschœund. *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Orig., Bd. 4, H. 5, p. 612.

Turan, G. Studien über Anaphylaxie. *Budap. Orvosi Ujsag*, 1909, N° 32.

Uhlenhut. Diskussion zu dem Vortrag von Haendel über Ergebnisse der Immunitatsforschung. *Dische militararztl. Zeitschr.*, 1909, N° 2.

— Bemerkung zu vorstehender Arbeit von O Thomsen. *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, Orig., Bd. 1, p. 770.

— **und Haendel.** Ueber nekrotisierende Wirkung normaaler Sera, spezielle des Rindserums. *Ibid.*, Bd. 3, p. 284.

— — Unters. über die prak. Verwertbarkeit der Anaphylaxie zur Erkennung und Unterscheidung verschiedenen Eiweiszarten. *Ibid.*, Orig., Bd. 4, H. 6, p. 761.

Umber. Zur Gefahr der Reinjektion von Heilserum. *Therapie d. Gegenwart*, 1908, p. 480.

Vallée. Sur les propriétés du sérum de cheval hyperimmunisé contre la tub. à l'aide de bac. humains virulents. *Comp. Rend. Soc. Biol.*, t. 67, 1909, p. 700.

Vaughan, Victor-C. Protein sensitization and its relation to the some of the infections deseases. *Zeitschr. f. Immunitatsf.*, 1 Teil, Orig., Bd. 1, p. 251.

De Walle, Henri. Recherches sur l'Anaphylaxie contre les toxines et sur le mode d'absorption des toxines. *Ibid.*, Orig., Bd. 3, p. 478.

Wainstein, E.-M. Zur Frage der « Serumkrankheit ». Westnik obschestwenij Gigienj, subdenoij i *praktischeskoj Medizini*, 1908.

Wechselmann. Ueber Satinholzdermatis, eine Anaphylaxie der Haut. *Dische med. Wochenschr.*, 1909, N° 32.

Weichhardt, W. Ueber Eiweiszüberempfindlichkeit und Beeinflussung des Zellstoffwechsels. *Centralbl. ft. Backt*, etc., Orig., Bd. 52, 1909, H. 1, p. 85.

— Ueber Ermüdungste, Stuttgart (Enke), 1910.

Weill-Hallé, B. et **Lemairi, Henry.** L'Anaphylaxie passive du cobaye pour le sérum de cheval. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, t. 65, 1908, p. 141.

Wells, H.-G. Studies on the chemistry of Anaphylaxis. *Journ. of Infect. Diseas.*, vol, 5, N° 4, 1908, p. 449.

Werbitsky, F.-W. Contribution à l'étude de l'Anaphylaxie. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, t. 67, 1909, fasc. 23, p. 1084.

Wolff-Esner, A. Theoretical and pratical considerations concerning the significance of the conjunctival reaction (ocular tuberculin test). *Journ. Americ. Med. Assoc.*, vol. 52, 1909.

Yamanouchi, T. Ueber die Anwendung der Anaphylaxie zu diagnotischen Zwecken. 1. Mitteil. Die Diagnose der Tuberkulose des Menschen mittels Anaphylaxie. *Wien klin. Wochenschr.*, 1908, N° 47, p. 1623.

— Sur la diminution de l'excitabilité des nerfs chez les animaux préparés avec le sérum d'une espèce étrangère. *Ann. Inst. Pasteur*, t. 23, 1909, fasc. 7, p. 577.

— *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 1909, N° 16.

— *Ibid.*, 1908.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 9

CHAPITRE I^er^. — **De la variation des accidents anaphylactiques suivant la voie d'introduction de la substance anaphylactisante** 15

EXPÉRIENCES 31

I. — Dans le cerveau 31

II. — Dans le rachis 32

III. — Voies digestives 33

IV. — Veines intestinales 35

V. — Veine Porte 36

VI. — Tissu hépatique 37

VII. — Tissu intestinal 38

CHAPITRE II. — **L'anaphylaxie en clinique. — Variation des accidents suivant la voie d'introduction de la subs- anaphylactisante** 39

§ 1^er^. — Anaphylaxie par voie sous-cutanée 39

§ 2. — Anaphylaxie sérique par voie rachidienne 48

§ 3. — Anaphylaxie par voie digestive et clinique 59

CONCLUSIONS 65

BIBLIOGRAPHIE 67

Saint-Brieuc. — Typ. F. Guyon (1910).

447

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE